Lane Medical Library

OVER HET ZUURBASENEVENWICHT BIJ MAAGZWEERLIJDERS

EEN CRITISCH ONDERZOEK NAAR AANLEIDING VAN HET VERSCHIJNSEL VAN BÁLINT

S. A. WESTRA

Groningen

OVER HET ZUURBASENEVENWICHT BIJ MAAGZWEERLIJDERS

EEN CRITISCH ONDERZOEK NAAR AANLEIDING VAN HET VERSCHIJNSEL VAN BÁLINT

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS DR. W. J. AALDERS, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP DONDERDAG 6 MAART 1930, DES NAMIDDAGS TE 3 UUR,

DOOR

SIKKE ANNE WESTRA

ARTS

GEBOREN TE FRANEKER

M. DE WAAL — 1930 — GRONINGEN

AAN DE
NAGEDACHTENIS MIJNER OUDERS

AAN MIJN VROUW

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij een welkome gelegenheid U, Hoogleeraren, Oud-Hoogleeraren en Docenten der Geneeskundige en Philosophische Faculteit van de Universiteit te Leiden, mijn oprechten dank te betuigen voor het van U genoten onderwijs.

Vooral U, Hooggeleerden VAN CALCAR, ben ik dank verschuldigd. De kennis der bacteriologie en der serologie, op Uw laboratorium verkregen, bleek mij in mijn werkkring aan de Centrale Burgerlijke Zieken-Inrichting te Semarang van groot nut te zijn.

Met grooten eerbied vervult mij de nagedachtenis aan U, Zeer Geleerden LIM. Met Uw groote gaven als mensch en als geneesheer, hebt Gij zeker veel tot mijn vorming bijgedragen. De jaren, gedurende welke ik te Semarang Uw medewerker mocht zijn, zullen bij mij steeds in dankbare herinnering blijven.

Ook U, Geleerden OLIVIER, dank ik voor het vele, dat ik van U heb geleerd en voor de belangstelling in de Interne Geneeskunde, die Gij in mij hebt weten op te wekken.

U, Hooggeleerden POLAK DANIËLS, Hooggeachten Promotor, ben ik veel verschuldigd. Ik beschouw het als een groot voorrecht, dat ik, na mijn terugkeer uit Indië, aanvankelijk als volontair gastvrijheid op Uw kliniek mocht genieten, en thans als assistent onder Uwe leiding mij in de Interne Geneeskunde heb mogen bekwamen. Bij de bewerking van dit proefschrift hebt Gij mij de grootst mogelijke tegemoetkoming betoond, en mij menigen goeden raad gegeven.

U, Hooggeleerden BUYTENDIJK, dank ik voor de moeite, die Gij U hebt willen getroosten, mijn manuscript door te lezen.

Zeer Geleerde VAN DER ZOO DE JONG, Gij hebt mij steeds met de grootste bereidwilligheid Uw hulp en raad gegeven. Wees er van overtuigd, dat, al heb ik het grootste deel van de met Uw hulp verrichte onderzoekingen in dit proefschrift niet kunnen verwerken, ik dit ten zeerste op prijs heb gesteld.

U, Zeer Geleerden BRINKMAN, dank ik voor de belangstelling en de hulpvaardigheid, welke ik steeds van U heb ondervonden, wanneer ik mij met moeilijkheden op physiologisch gebied tot U wendde.

Nog wil ik een woord van dank richten tot allen, die mij op eenigerleiwijze van dienst zijn geweest bij de uitvoering van mijn onderzoekingen en de bewerking van dit proefschrift; eveneens tot het laboratorium-personeel en de verpleegsters, voor de groote bereidwilligheid, waarmee ze mij hebben bijgestaan.

Tenslotte wil ik hen, die mijn mede-assistent zijn of waren, danken voor de belangstelling in mijn werk, die ik van hen in woord en daad mocht ondervinden.

INHOUD.

Blz.

INLEIDING 1
De theorie van Bálint.

HOOFDSTUK I 9
Het verschijnsel van Bálint, en Bálint's andere experimenteele bewijzen voor de zuurdere weefselreactie bij ulcus ventriculi.

HOOFDSTUK II 29
Critiek op het verschijnsel van Bálint als bewijs voor de weefselhyperhydrie.

HOOFDSTUK III 39
Onderzoek naar het voorkomen van het verschijnsel van Bálint bij ulcuslijders en normalen.

HOOFDSTUK IV 49
Over de vraag, van welke factoren in het organisme de pH van de urine afhankelijk is.

HOOFDSTUK V 57
Bicarbonaat-injectie en zuurbasenevenwicht.

HOOFDSTUK VI 69
Het verschijnsel van Bálint en de alkali-reserve van het bloedplasma.

HOOFDSTUK VII 87
Bicarbonaat-injectie en vegetatief systeem.

HOOFDSTUK VIII 104
Bálint's bijkomstige bewijzen voor de weefselhyperhydrie.

CONCLUSIES 116

LITERATUURLIJST 119

INLEIDING.

DE THEORIE VAN BÁLINT.

In 1925 hield Bálint, directeur van de Eerste Interne Kliniek van de Pázmány-Peter-Universiteit te Budapest, op het congres van de „Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten" [1]), te Weenen een voordracht over zijn onderzoekingen betreffende het zuurbasenevenwicht der maagzweerlijders. Een korte samenvatting dezer voordracht, die met zeer veel bijval werd ontvangen, verscheen in de Wiener Klinische Wochenschrift van 1926, in 1927 gevolgd door een uitgebreide monografie over „Ulcusproblem und Säurebasengleichgewicht" [2]), een klinisch-experimenteele studie.

Bálint ontwikkelde in deze publicaties een nieuwe theorie over de pathogenese van het ulcus ventriculi en het ulcus duodeni, die geheel afwijkt van de mechanisch-traumatische theorie van Aschoff, en de neurogene theorie van Talma, Lichtenbelt en von Bergmann. Deze nieuwe theorie houdt in, dat de ulcuslijders in hun weefsels een zuurder reactie, dat wil zeggen een hooger waterstofionenconcentratie zouden hebben dan de normale mensch, en dat deze zure weefselreactie de belangrijkste factor zou zijn in de genese van het ulcus. Deels beroept Bálint zich hierbij op experimenten van Katzenstein en van Gundelfinger, die er in slaagden bij proefdieren een ulcus ventriculi te verwekken, door met den thermocauter laesies toe te brengen aan het maagslijmvlies van dieren, waaraan zuurinfusies werden toegediend.

[1]) De cijfers verwijzen naar de nummers in de lijst van geraadpleegde literatuur.

Daarnaast voert Bálint echter een geheele reeks klinische waarnemingen aan, die deze theorie wel aanlokkelijk maken.

In de eerste plaats wijst hij op de waarneming van de gunstige resultaten van de alkali-therapie ook bij die ulcuslijders, bij wie een anaciditeit bestaat. Dit gunstige resultaat kan hier niet enkel berusten op neutralisatie, dus afname van het peptisch vermogen van het maagsap, doch er moet een andere factor in het spel zijn. Tot staving van deze meening citeert hij waarnemingen van Richet en Fossey, die de pijnstillende werking van het bicarbonaat bij ulcuslijders ook zagen optreden bij rectale toediening, terwijl Bálint mededeelt, dat hij zelf herhaaldelijk de ulcuspijnen prompt zag verdwijnen na intraveneuse injectie daarvan. Natuurlijk mag de pijnstillende werking niet op één lijn worden gesteld met de genezende, doch het feit, dat ook bij deze andere wijzen van toediening de pijn der ulcuslijders gunstig wordt beïnvloed, bewijst toch wel, dat aan het bicarbonaat niet slechts een locale, doch ook een meer algemeene werking toekomt.

Ook andere behandelingswijzen van het ulcus ventriculi (gemakshalve spreek ik slechts van ulcus ventriculi, doch bedoel daarmee, ook in het vervolg, zoowel het ulcus ventriculi in engeren zin als het ulcus duodeni) leveren hem argumenten voor zijn theorie. De belangrijkste daarvan is wel de Röntgentherapie, waarvan herhaaldelijk, ook op onze kliniek, zoo gunstige resultaten worden gezien. Door talrijke onderzoekers, van wie Hirsch en Petersen, Kroetz, Cluset, Koffmann, en zijn eigen leerlingen Kolta en Förster door Bálint worden aangehaald, werd aangetoond, dat de Röntgenbestraling het bloed alkalischer maakt. Ook uit zijn eigen cijfers, die hij in de monografie mededeelt, blijkt een belangrijke toename van de pH van het bloed.

Een andere behandelingsmethode, door Bálint besproken, is de eiwit-therapie van Pribram, met name met injecties van novoproteïne. Naast verschillende andere meeningen over den invloed van de injecties van soortvreemd eiwit op het organisme, citeert Bálint de opvatting van Vollmer, gebaseerd op de waarneming van toename van de pH van de urine, die inhoudt, dat het zuurbasenevenwicht hierbij in alkalische richting zou worden verschoven. Bálint contro-

leerde zelf de bloed-pH van de patienten tijdens deze behandeling, en vond gewoonlijk een duidelijke toename daarvan, gepaard gaande met het verdwijnen van de subjectieve en objectieve ulcus-symptomen.

Ook de al-oude atropine-behandeling had zijn aandacht, en wederom deelt Bálint cijfers mede, die demonstreeren, hoe ook hier na eenige dagen atropinetoediening de pH van het bloed een stijging vertoont.

Ook de gunstige invloed van rust, waarbij dus de toename van de aciditeit van het bloed door spierarbeid wordt vermeden, wordt als argument aangevoerd. Eveneens is dit het geval met de spontane periodiciteit van het ulcuslijden. Bálint deelt cijfers mede, waaruit zou blijken, dat in de goede periode, als de patient vrij van bezwaren is, de pH van het bloed hooger is dan in tijden, waarin het ulcus zich doet gelden. Hij beroept zich daarenboven op onderzoekingen van Straub, Meier en Schlagintweit, die aantoonden, dat het zuurbasenevenwicht periodieke wisselingen vertoont, synchroon met de wisseling van de jaargetijden, als gevolg van veranderingen, optredend in de regulatie van de ademhaling. Dit zou de oorzaak kunnen zijn van het periodiek optreden van de subjectieve ulcus-symptomen in bepaalde jaargetijden.

Ik doe hier slechts een greep uit Bálint's argumenten, voer alleen de belangrijkste aan, daar het te ver zou voeren, hem in zijn geheele betoog te volgen. Uit het besprokene blijkt echter voldoende, dat al deze behandelingsmethoden de reactie van het bloed meer alkalisch maken, de pH daarvan verhoogen. Volgens Bálint zou ook de alkali-therapie dit doen. Het feit, dat de gemeenschappelijke factor in al deze behandelingswijzen de alkalisatie van het bloed is, maakt het natuurlijk wel zeer aanlokkelijk, in deze beïnvloeding van het zuurbasenevenwicht het essentieele van deze therapie te zoeken.

Behalve de hier besproken klinische argumenten voert Bálint nog een aantal gronden aan, ontleend aan verschillende onderzoekingen en experimenten, bij ulcuslijders en normalen uitgevoerd. Deze onderzoekingen, die het bestaan van de zuurdere reactie van het weefsel der ulcuslijders zouden aantoonen, en waarvan die betreffende het verschijnsel van Bálint de belangrijkste zijn, zullen in het volgende hoofdstuk worden

medegedeeld. Op grond van het feit, dat Bálint deze zuurdere reactie ook waarnam bij ulcuslijders nadat door resectie het ulcus was verwijderd, beschouwt hij deze zuurdere reactie als een constitutioneele eigenschap, die de oorzaak, of althans een der oorzaken van het ulcus is, en niet een gevolg daarvan.

Natuurlijk rijst de vraag, op welke wijze deze zuurdere weefselreactie het ontstaan van het ulcus zou veroorzaken of bevorderen. In tegenstelling met Katzenstein, die denkt aan afname van het antipepsine-gehalte van het weefsel, met name van den maagwand, zoekt Bálint het verband in den invloed van de weefselreactie op de wondgenezing in het algemeen. Op grond van dierexperimenten en proeven bij lijders aan ulcus cruris varicosum, oppert Bálint de meening, dat een alkalischer reactie de wondgenezing bevordert, zich daarbij lijnrecht stellend tegenover Schade en Sauerbruch, die juist een zuurder reactie gunstig achten.

Er rest ons nog te behandelen de vraag, hoe Bálint zich de afwijkingen in het zuurbasenevenwicht van de ulcuslijders voorstelt. Zooals ik wel bekend mag veronderstellen, wordt de ware reactie, de H-ionenconcentratie van het bloedplasma, bepaald door de verhouding $\frac{H_2CO_3}{NaHCO_3} \times$ konstante, terwijl onder de pH wordt verstaan de negatieve logarithme daarvan. Om deze verhouding draait het geheele betoog van Bálint. Hij verdeelt de storingen in het zuurbasenevenwicht in het algemeen in twee groepen, n.l. in actieve en passieve. Onder de passieve verstaat hij die toestanden, waarbij, ondanks het bestaan en het ingrijpen van de regulatie-mechanismen, afwijkingen tot stand komen, b.v., als de bloedreactie wordt veranderd door groote hoeveelheden van buitenaf ingebracht alkali of zuur, verder de diabetische acidosis, de alkalose bij pylorus-stenose: in al deze gevallen is een goed werkende regulatie tegenover de abnormale belasting insufficient. Ook brengt Bálint onder de passieve storingen die toestanden, waarbij onder normale belasting de zieke perifere regulatie-organen schuldig zouden zijn aan het tot stand komen van een pH-verschuiving (b.v. pneumonie, nephritis). Ze zouden dus pas optreden, als de reguleerende functie van het ademcentrum is

uitgeput, en zich dus kenmerken door exorbitante verandering van de arterieele koolzuurspanning (gewoonlijk gemeten als alveolaire koolzuurspanning).

Daarentegen zouden de actieve storingen juist optreden tengevolge van de functie van de reguleerende organen, n.l. door een pathologische of in elk geval abnormale instelling van deze functies, met name van het ademcentrum. Hierbij zouden de verschijnselen van overlading met koolzuur of bicarbonaat ontbreken, de afweerpogingen en de uitputting van het ademcentrum uitblijven: de alkalireserve en de alveolaire koolzuurspanning zouden zich binnen normale grenzen bewegen.

Bálint vervolgt dan met te betoogen, dat een abnormale zuurproductie niet de oorzaak kan zijn van de zuurdere bloedreactie van de ulcuspatienten. Immers, we zien hoe b.v. bij acidotische diabetes het organisme er in slaagt, de bloed-pH nog lang normaal te houden, terwijl teekenen van een zoodanige zuurproductie bij de ulcuslijders niet zijn te vinden. Verder bepaalde Bálint bij een aantal ulcuslijders de alkalireserve en de alveolaire koolzuurspanning, en vond voor beide waarden, binnen de normale grenzen gelegen, wat pleit tegen een dergelijke verhoogde zuurproductie. Deze laatste waarneming zou er op wijzen, dat de storing in het zuurbasenevenwicht van de ulcuslijders een actieve is.

Bálint vervolgt dan met te vertellen, dat bij den normalen mensch een zuurdere reactie van het bloed zich voortplant op het ademcentrum, dat daarop reageert met een toename van de ventilatie, waardoor de alveolaire koolzuurspanning afneemt, en dus de reactie van het bloed weer in alkalische richting wordt verschoven. Dat bij de ulcuslijders een zuurdere bloedreactie zou blijven bestaan, zonder dat het ademcentrum ingrijpt, zou dus een bizondere oorzaak moeten hebben. Bálint noemt als mogelijke oorzaak een verminderde prikkelbaarheid van het ademcentrum, of wel den invloed van een veranderde ionenconstellatie, die volgens Gollwitzer-Meier als ook volgens Hollo en Weisz, den invloed van de H-ionen op het ademcentrum zou kunnen belemmeren. Hij verwerpt echter deze beide mogelijkheden en zoekt de oorzaak in de zuurdere weefselreactie. Bálint motiveert deze meening op grond van een beschouwing over de ademregulatie, waarin hij aanneemt,

dat het ademcentrum reageert op een verandering in het reactie-verval tusschen zijn eigen cellen en het bloed, en de ventilatie dus zou wijzigen, totdat weer het normale reactie-verval zou zijn hersteld.

De toestand van het ademcentrum zou nu zoodanig zijn, dat de prikkelbaarheid daarvan niet veranderd is, zoodat het dus op de normale eischen, zooals die o.a. bij de spierarbeid worden gesteld, op de normale wijze zou reageeren. *Evenwel zou als onderdeel van een algemeen zuurder reactie van de weefsels ook de eigen reactie van het ademcentrum zuurder zijn, zoodat dit slechts op een ander, een zuurder niveau zou zijn ingesteld.* Bij handhaving van het normale aciditeitsverval zou daarvan een zuurder bloedreactie het gevolg zijn. Omgekeerd redeneerend, acht Bálint het vanzelf sprekend, dat de zuurdere bloedreactie gepaard zou gaan met een zuurder weefselreactie, daar slechts indien de H-ionenconcentratie in het weefsel hooger is dan in het bloed, een transport van de zure stofwisselingsproducten uit het weefsel naar het bloed mogelijk zou zijn.

Wat de oorzaak van deze zuurdere weefselreactie zou zijn, of deze een gevolg zou zijn van een anderen colloidalen toestand, van een andere electrolytverdeeling, van een gewijzigde instelling van het autonome zenuwstelsel, of van eenigerlei andere oorzaak, laat Bálint in het midden.

Met de bespreking van de literatuur over de theorie van Bálint kan ik kort zijn. Afgezien van enkele verspreide betuigingen van adhaesie of afkeuring, is slechts bij één schrijver de theorie als zoodanig een onderwerp van bespreking geweest, en wel bij Simnitzky, uit Kazan. Simnitzky[3]) kwam tegelijk met en onafhankelijk van Bálint tot dezelfde theorie, en wel op klinische gronden, grootendeels dezelfde, die door Bálint worden aangevoerd. Door de groote armoede van de Russische laboratoria, en de onmogelijkheid benoodigdheden uit het buitenland te betrekken, was het hem niet mogelijk, laboratorium-onderzoekingen, als door Bálint zijn verricht, uit te voeren. Hij nam daarom een klinische methode te baat, bestaande in een poging het ulcus met insuline te behandelen. Als de oorzaak van het ulcus ventriculi zou zijn te zoeken in een acidotischen toestand van het lichaam, dan mocht men ver-

wachten, dat behandeling met insuline, volgens Labbé de „alcalisateur de choix", gunstige resultaten zou opleveren. Waar de insuline volgens Staub vagusprikkelend zou zijn, zou een goed gevolg van de insuline-therapie volgens Simnitzky niet slechts pleiten vóór de theorie van de zure weefselreactie, doch tevens tegen die van de vagotonie. Simnitzky vermeldt inderdaad gunstige resultaten van deze behandeling, doch het dient met nadruk te worden vermeld, dat deze resultaten eigenlijk slechts betreffen de ulcuspijnen, wat niet hetzelfde is als het ulcus als zoodanig.

Georg Recht[4]), uit de polikliniek van Julius Bauer te Weenen, die zich een overtuigd aanhanger van de theorie van Bálint toont, wijzigde de insuline-therapie in dien zin, dat hij door toediening van groote doses suiker het organisme zelf de benoodigde insuline laat vormen. Volgens zijn voorloopige mededeeling zag hij hiervan ook goede resultaten. Dit goede gevolg blijkt echter voorloopig slechts uit het verdwijnen van de ulcuspijnen, doch schrijver belooft een uitvoerige publicatie, die ook de maagsecretie en het Röntgen-onderzoek behandelt.

Ook Lawaczeck[5]) betuigt zijn instemming met de theorie van Bálint. Op grond daarvan verdeelt hij de hyperaciditeit van de maag in twee vormen, n.l. een primaire, op neurogene basis, en een secundaire, die het gevolg zou zijn van een zuurdere weefselreactie van het organisme, dat door de maagsecretie zou trachten zich van zuren te ontdoen. Deze laatste vorm zou zich kenmerken door het ontbreken van de digestieve alkaliurie.

De verdere literatuur betreft slechts gedeeltelijke contrôles van Bálint's resultaten, en kan dus beter aan het slot van het volgende hoofdstuk worden behandeld.

Het is nog noodzakelijk een uiteenzetting te geven over de te volgen nomenclatuur. Het woord acidosis is oorspronkelijk bedoeld voor die toestanden, waarbij een abnormaal groote hoeveelheid fixe zuren de alkalireserve van het bloed doet dalen, en dient tot deze toestanden te worden beperkt. Als daaronder ook zouden worden verstaan toestanden met een toename van de H-ionenconcentratie, zou dit tot verwarring leiden. Ik zal dan ook liever de nomenclatuur van Henderson volgen, en toestanden met toe- en afname van de

H-ionen betitelen als hyperhydrie, respectievelijk hypohydrie. Daarnaast zal, in navolging van van Slyke, de toestand, waarbij een hooge alkalireserve bestaat, alkalose, die waarbij deze laag is, acidose worden genoemd.

Ook dienen we ons af te vragen, wat moet worden verstaan onder weefselhyperhydrie. Het weefsel is namelijk geen homogeen systeem, doch bestaat uit een samenstel van cellen met meer of minder tusschenstof, zoodat dus niet kan worden gesproken van één H-ionenconcentratie van het geheele weefsel. Wanneer we onderscheid maken tusschen den toestand van het zuurbasenevenwicht in het weefsel en dien in het bloed, dan is dit onderscheid afhankelijk van permeabiliteitsverhoudingen, gebonden aan een semipermeabele membraan. Dat dit niet de bloedvatwand is, blijkt uit onderzoekingen van Reimann en Sauter[30]), die aantoonden, dat ingespoten bicarbonaat snel in de lymphe overgaat. De volgende membraan is de celwand, en het is bekend, dat deze speciaal ten opzichte van electrolyten bizondere permeabiliteits-eigenschappen heeft. Wanneer we dus den toestand van het zuurbasenevenwicht in het weefsel stellen tegenover dien in het bloed, dan moeten we onder weefsel verstaan het inwendige van de cellen, dat door een laag met zeer bepaalde permeabiliteit, den celwand, van de tusschenstof en van bloed en lymphe is gescheiden. Ook de invloed van de H-ionenconcentratie op de celfunctie, o.a. in het ademcentrum, kan niet op een geheimzinnige werking op afstand berusten, doch dient aan te grijpen in het inwendige van de cel. Onder de H-ionenconcentratie van het weefsel dienen we dus te verstaan die in het intracellulaire vocht, het protoplasma.

HOOFDSTUK I.

Het verschijnsel van Bálint, en Bálint's andere experimenteele bewijzen voor de zuurder weefselreactie bij ulcus ventriculi.

Voor een goed begrip van de strekking van de volgende hoofdstukken is allereerst noodig een overzicht over Bálint's werk. Ik zal dus aanvangen met een korte samenvatting van Bálint's experimenten en redeneeringen, voor zoover ze mijn onderwerp betreffen. In deze samenvatting zal de critiek achterwege worden gelaten, daar deze in een afzonderlijk hoofdstuk zal worden gegeven.

Bij zijn onderzoek naar het zuurbasenevenwicht bij ulcuslijders bepaalde Bálint in de eerste plaats de pH van het bloedplasma van de patienten. Hij maakte daarbij een vergelijking tusschen de bij ulcuspatienten en de bij normalen gevonden waarden. Onder normalen verstaat hij niet slechts gezonden, doch ook zieken, die, voor zoover bekend, noch aan een ziekte lijden, die het zuurbasenevenwicht beïnvloedt (diabetes, nephritis, icterus), noch aan eenigerlei maag-aandoening, noch aan een ziekte, die met tonusverandering in het vegetatieve zenuwstelsel gepaard gaat (asthma, cholelithiasis). Hij maakte deze laatste restrictie, omdat hem was gebleken, dat deze laatste kategorie van patienten zich bij zijn experimenten evenzoo gedroeg als de ulcuslijders, terwijl hij toch reden meende te hebben, ze niet daarmee volkomen op één lijn te stellen.

Bálint vond bij dit onderzoek, dat het bloedplasma van de ulcuslijders over het algemeen zuurder was, dan dat der normalen. Als gemiddelde waarde vond hij bij 97 normalen een

pH van 7.59, bij 89 ulcuslijders een pH van 7.55. Bij de normalen bewogen de waarden zich tusschen 7.54 en 7.64, bij een temperatuur van 18 graden, wat overeenkomt met een waarde van 7.32 tot 7.42 bij 37 graden. Deze waarden zouden goed overeenstemmen met de door Michaëlis gevondene, n.l. 7.33 tot 7.44. Ten einde het verschil tusschen normalen en ulcuslijders nog duidelijker aan het licht te brengen, maakte Bálint een indeeling volgens de pH van het plasma in 5 groepen, en vond vooral in de verdeeling over deze groepen een in het oog loopend verschil tusschen deze beide rubrieken van patienten. Ik zal daarom hier niet zijn volledige gegevens citeeren, doch volstaan met het samenvattend overzicht betreffende de verdeeling over deze groepen, dat hij zelf in zijn monografie geeft. (Tabel 1).

Bloed-pH	< 7,54		7,54		7,55—7,59		7,60—7,64		> 7,64	
	Norm.	Ulc.	Norm.	Ulc.	Norm.	Ulc.	Norm.	Ulc.	Norm.	Ulc.
Abs. aantal .	—	22	4	11	36	49	34	7	3	—
%	0	25,8	5,7	12,9	46,6	54,9	44,1	7,7	3,8	0

TABEL 1.

Hieruit blijkt, dat 25 % van de 89 ulcuslijders een bloed-pH vertoont, die blijft onder de laagste waarde, welke Bálint bij de normalen vindt.

Hoe merkwaardig dit resultaat ook moge zijn, Bálint is hiermee nog niet tevreden, zooals blijkt uit het volgende citaat [2]): „Die Wasserstoffzahl des Blutes darf natürlich nicht mit der der Gewebe indentifiziert werden, und nicht einmal eindeutige Beziehungen sind zwischen diesen beiden Gröszen zu erwarten. Vielmehr scheint es, dasz gerade dem wechselnden Verhältnis zwischen Blut- und Gewebsreaktion eine bedeutende Rolle, speziell in regulatorisch funktioneller Beziehung zukommt; dabei ist aber der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, dasz bei örtlich-trophischen Prozessen die Gewebsreaktion auch eine besondere, selbständige Bedeutung haben müsse."

Verschuivingen van de weefselreactie zouden echter tot nu

NORMALEN.

No.	Naam	Urine-pH voor bic.	Urine-pH na inj.	Verschil	No.	Naam	Urine-pH voor bic.	Urine-pH na inj.	Verschil	No.	Naam	Urine-pH voor bic.	Urine-pH na inj.	Verschil
1	G. G.	5.58	6.78	1.20	35	N. K.	6.00	6.63	0.63	69	K. J.	5.13	6.01	0.88
2	V. J.	5.85	7.95	2.10	36	P. J.	6.39	7.63	1.24	70	H.	5.08	5.68	0.60
3	K. E.	5.56	7.78	2.22	37	A. M.	5.42	5.98	0.56	71	V.	6.31	6.98	0.67
4	J. J.	4.32	5.72	1.40	38	L. J.	6.46	7.52	1.06	72	W. H.	6.60	7.36	0.76
5	St. E.	5.67	8.10	2.43	39	D. L.	5.82	6.26	0.44	73	L. N.	7.30	7.67	0.37
6	A. J.	5.69	8.30	2.61	40	F. D.	5.20	5.18	—0.02	74	Dr. T.	5.35	6.75	1.40
7	B. S.	6.11	6.82	0.71	41	N. N.	5.46	6.36	0.90	75	K. S.	6.96	7.40	0.46
8	E. J.	7.63	8.30	0.67	42	N. N.	6.02	6.87	0.85	76	G. K.	6.32	7.89	1.57
9	K. S.	5.65	6.48	0.83	43	N. N.	5.20	6.13	0.93	77	S.	5.40	5.64	0.24
10	H. M.	5.68	6.33	0.75	44	A. J.	6.98	7.38	0.40	78	K. J.	5.62	6.38	0.76
11	H. V.	5.80	7.55	1.75	45	N. N.	6.40	6.45	0.05	79	N. N.	6.24	7.42	1.28
12	G. M.	5.18	6.86	1.68	46	G. G.	6.46	7.43	1.06	80	D. H.	5.06	5.06	0.—
13	H. N.	5.18	5.44	0.26	47	V. J.	5.64	7.18	1.54	81	R.	7.12	7.79	0.67
14	H. R.	4.99	7.10	2.11	48	R. J.	6.76	7.58	0.82	82	T. K.	5.65	5.75	0.10
15	T. J.	6.42	7.65	1.23	49	H. J.	7.41	7.75	0.38	83	D.	5.41	6.54	0.13
16	E. J.	5.21	5.35	0.14	50	D. F.	5.81	7.23	1.42	84	M. L.	6.23	6.81	0.58
17	Ny. J.	5.73	6.38	0.63	51	B. J.	5.27	5.62	0.30	85	K. J.	6.66	7.18	0.54
18	D. B.	5.36	7.38	2.02	52	N. N.	5.08	6.14	1.08	86	B. B.	5.78	6.91	1.13
19	K. J.	6.02	8.10	2.08	53	Dr. B.	5.71	7.31	1.60	87	F. A.	5.31	6.23	0.93
20	N.	5.64	7.16	1.52	54	R. N.	6.95	8.12	1.17	88	Dr. U.	5.31	5.40	0.09
21	A. D.	5.82	6.26	0.44	55	D. D.	5.45	5.95	0.50	89	B. J.	7.58	7.96	0.38
22	Cs. Gy.	5.30	6.05	0.75	56	Dr. S.	5.03	6.08	1.05	90	H. J.	7.41	7.75	0.34
23	K. K.	5.42	7.08	1.66	57	B.	5.41	5.60	0.19	91	B. R.	5.95	6.55	0.60
24	Dr. K.	5.44	5.53	0.09	58	S.	5.31	7.53	1.82	92	Dr. D.	5.21	6.26	1.05
25	N. N.	6.26	6.65	0.39	59	Dr. P.	5.21	6.26	1.05	93	Dr. P.	5.66	6.43	0.77
26	N. N.	5.43	6.13	0.70	60	N. N.	5.62	5.64	0.02	94	B. N.	7.12	6.87	—0.29
27	N. N.	5.41	6.33	0.92	61	Dr. S.	5.31	5.90	0.59	95	K.	5.46	7.26	0.80
28	N. N.	5.41	6.38	0.97	62	P. J.	6.40	7.25	0.85	96	E. T.	5.79	8.37	2.58
29	H. H.	5.41	5.94	0.50	63	J. P.	6.43	7.15	0.72	97	J. J.	5.31	7.53	2.18
30	S. J.	5.11	6.98	1.87	64	F. B.	5.44	6.50	1.06	98	J. J.	5.20	6 31	1.11
31	D.	5.04	6.04	1.00	65	N. N.	5.40	5.90	0.50	99	B. J.	5.18	6.35	1.17
32	B. J.	6.53	6.46	—0.07	66	Dr. D.	6.43	7.40	0.97	100	P. E.	5.55	7.68	2.13
33	N. N.	6.68	7.85	1.22	67	R.	6.04	5.76	—0.29					
34	N. N.	5.15	5.25	0.10	68	R. G.	6.14	8.03	1.89					

TABEL 2*).

*) De verschillende tabellen, die ik aan Bálint heb ontleend, heb ik overgenomen met de daarin voorkomende reken(?)fouten, aangezien mij de gegevens, noodig ter correctie daarvan, ontbraken.

ULCUSLIJDERS.

No.	Naam	Urine-pH voor bic. inj.	Urine-pH na bic. inj.	Verschil	No.	Naam	Urine-pH voor bic. inj.	Urine-pH na bic. inj.	Verschil	No.	Naam	Urine-pH voor bic. inj.	Urine-pH na bic. inj.	Verschil
1	B. J.	4.93	4.98	+0.05	29	S.	7.25	7.70	+0.45	57	Dr. R.	5.03	5.45	+0.42
2	Dr. K.	6.18	5.43	−0.75	30	D. U.	5.83	7.24	+1.41	58	H. S.	5.63	5.73	+0.10
3	W. P.	5.78	6.18	+0.40	31	V. F.	5.73	5.58	−0.15	59	K.	7.18	6.91	−0.27
4	S. S.	5.20	5.18	−0.02	32	D. B.	7.70	7.80	+0.10	60	Sch. C.	5.23	5.63	+0.40
5	B. K.	6.51	5.95	−0.56	33	V. J.	5.39	5.37	−0.02	61	F. J.	6.18	5.43	−0.75
6	H. J.	7.22	7.43	+0.21	34	S. J.	5.64	5.55	−0.09	62	Sz. Ö.	6.53	7.31	+0.78
7	K. J.	5.35	5.35	0.00	35	P. J.	5.90	5.80	−0.10	63	V. B.	5.41	5.88	+0.47
8	U.	5.03	5.34	+0.31	36	B. R.	5.63	6.90	+1.27	64	H. A.	5.23	5.40	+0.17
9	U. Th.	6.00	5.93	−0.07	37	Sz. K.	5.63	5.56	−0.07	65	R. J.	6.50	6.55	+0.05
10	P. J.	7.00	6.78	−0.22	38	P. H.	5.71	7.71	+2.00	66	J. J.	5.45	6.58	+1.13
11	T. J.	5.04	5.18	+0.14	39	Dr. J.	5.18	5.31	+0.13	67	B. G.	5.42	5.68	+0.26
12	S. K.	5.76	6.35	+0.59	40	Dr. K.	5.65	5.65	0.00	68	U. K.	5.48	5.48	0.00
13	B. J.	5.13	5.08	−0.05	41	Dr. U.	5.42	5.61	+0.19	69	U. J.	6.23	5.85	−0.38
14	B. D.	5.50	5.70	+0.20	42	R. Cy.	5.95	7.40	+1.45	70	D. J.	5.40	5.44	+0.04
15	H. Cy.	5.70	5.98	+0.28	43	H. L.	7.77	7.85	+0.08	71	H. Cy.	5.56	6.63	+1.07
16	H. U.	5.78	6.18	+0.40	44	Sz. N.	5.03	5.18	+0.15	72	Z. Gy.	5.80	5.88	+0.08
17	B. J.	5.13	5.08	−0.05	45	B. G.	5.33	5.19	−0.14	73	Gy. J.	6.18	6.27	+0.09
18	D.	7.55	7.75	+0.20	46	B. G.	5.38	5.29	−0.09	74	S. J.	5.68	5.41	−0.27
19	Sch. J.	5.55	5.75	+0.20	47	R. E.	5.34	6.33	+0.99	75	L. U.	7.85	7.80	−0.05
20	B.	6.08	5.68	−0.40	48	T. F.	7.88	7.90	+0.02	76	Sch. M.	5.36	5.46	+0.10
21	N. N.	5.48	6.11	+0.63	49	G. M.	6.03	5.80	−0.23	77	H.	5.61	5.56	−0.05
22	Br. T.	5.10	5.20	+0.10	50	G. K.	5.70	6.13	+0,43	78	U. A.	5.90	5.58	−0.32
23	T. J.	6.52	6.93	+0.41	51	L. S.	5.68	6.08	+0.40	79	O. J.	6.98	7.18	+0.20
24	K. P.	8.45	8.35	−0.10	52	B. J.	5.90	6.03	+0.13	80	L. F.	5.66	5.33	−0.33
25	P.	5.30	5.36	+0.06	53	Sch. U.	5.86	5.80	−0.06	81	B. L.	6.61	7.08	+0.47
26	W. F.	5.38	7.00	+1.62	54	G. J.	6.11	5.91	−0.20	82	Sz. E.	5.74	5.61	−0.13
27	B. J.	7.22	7.35	+0.13	55	E. J.	5.18	5.50	+0.32					
28	P. B.	7.80	7.22	−0.58	56	H. J.	6.43	7.90	+1.47					

TABEL 3.

toe slechts voor grove beschadigingen, zooals de locale ontsteking, zijn aangetoond (S c h a d e), terwijl voor het aantoonen van fijnere veranderingen bij het levende organisme de methodiek onvoldoende zou zijn. Dit geldt ook voor de methode van

Schade, Neukirch en Halpert, met de subcutaan ingebrachte electrode, daar hierbij gewerkt werd met een constante koolzuurspanning, en juist voor de actueele reactie de wisselingen in de eigen koolzuurspanning van zoo groot belang zijn.

Waar het dus niet mogelijk was de reactie van het weefsel direct te meten, nam Bálint een indirecte methode te baat, om zich een oordeel daarover te vormen, en wel de volgende.

Hij liet den nuchteren patient 's morgens 8 uur de blaas ledigen. Vervolgens werd om 10 uur de urine onder paraffine opgevangen, waarna de patient een intraveneuse injectie kreeg van 20 cM^3 8 % oplossing van bicarbonas natricus. Om 12 uur werd wederom de urine onder paraffine opgevangen. In de urine van 10 en in die van 12 uur werd vervolgens de pH bepaald. De tusschen beide porties gevonden verschillen zouden een oordeel mogelijk maken over de hoeveelheid in het lichaam geretineerd bicarbonaat. Tabel 2 en 3, beide wederom aan zijn werk ontleend, geven zijn resultaten hiervan weer.

Bálint maakt wederom een indeeling in groepen, en wel volgens de aanvangswaarde van de urine-pH, daar in een alkalische urine de pH moeilijker zou toenemen, dan in een zure. De eerste groep omvat de patienten met een aanvangswaarde van de urine-pH < 6, de tweede die van 6 tot 7, de derde die > 7. Gemiddeld is de urine-pH bij de door hem onderzochte normale menschen na de infusie $+$ 0.93 hooger dan daarvóór, terwijl bij de ulcuspatienten de toename gemiddeld slechts $+$ 0.20 bedraagt. In de groepen ingedeeld zijn Bálint's resultaten de volgende:

NORMALEN.			ULCUSLIJDERS.		
Groep	Aantal	Gemiddeld pH-verschil	Groep	Aantal	Gemiddeld pH-verschil
1	66 (66 %)	1,03	1	56 (68,3 %)	0,29
2	27 (27 %)	0,84	2	14 (17,1 %)	0,03
3	7 (7 %)	0,36	3	12 (14,6 %)	0
Totaal	100		Totaal	82	

TABEL 4.

Bálint concludeerde hieruit: „Diese Zahlen lassen deutlich erkennen, dasz der Organismus des Ulcuskranken das eingeführte Alkali wenigstens teilweise zurückhält." We zullen in het volgende hoofdstuk o.a. nagaan, of deze conclusie gewettigd is. Onder zijn 82 ulcuslijders waren er 32, d.i. 39 %, bij wie de urine na de bicarbonaat-injectie niet alkalischer werd (in een deel der gevallen werd deze zelfs zuurder), terwijl zulks slechts bij 5 % der normalen het geval was.

We zien wel degelijk in deze uitkomsten een opmerkelijk verschil tusschen Bálint's ulcuspatienten en zijn zoogenaamde normalen, wat ook duidelijk uitkomt bij de volgende wijze van vergelijking. In groep 1 is bij de normalen in 79 % de toename van de urine-pH grooter dan 0.50, terwijl dit slechts bij 17 % der ulcuslijders het geval is. In groep 2 bedraagt bij 82 % der contrôle-personen de pH-toename meer dan 0.45, terwijl dit slechts bij 21 % der ulcuslijders voorkomt. In groep 3 tenslotte is bij 86 % der normalen het pH-verschil grooter dan 0.30, bij de ulcuslijders daarentegen bij 8 %.

Het is evenwel nuttig er op te wijzen, dat ook onder de ulcuspatienten er een aantal is, bij wie de pH van de urine een groote toename vertoont, een toename, die volstrekt niet achterblijft bij die van de normalen. Aan den anderen kant zijn er onder de normalen evenwel, bij wie de pH-toename ook uitblijft. Daarom herhaalde Bálint bij deze normalen de proef met een verdubbelde dosis bicarbonaat, waarbij hij zag, dat dan wel een sterke stijging van de urine-pH optrad. Ter vergelijking geeft hij ook de cijfers van de pH-verschuiving van 5 ulcuslijders na een dubbele dosis, helaas zonder daarnaast de waarden te geven, verkregen met 20 cM^3 bicarbonaat-oplossing. Wel is echter in zijn algemeene tabel patient G. Gy. terug te vinden: bij dezen ulcuslijder verandert onder invloed van verdubbeling van de dosis de pH-toename van — 0.13 in + 0.38, is dus toch ook wel een belangrijk verschil aanwezig.

Daar evenwel de pH van de urine niet de hoeveelheid zure en alkalische valenties aangeeft, die daarin aanwezig zijn, doch slechts de verhouding van beide, breidde Bálint het onderzoek uit, door bij een aantal (doch niet alle) patienten in de totale hoeveelheid urine vóór en eveneens in die na de injectie de zuurwaarde te bepalen. Hij deed deze bepalingen volgens

de methode van Henderson en Palmer, tot een pH van 7.40 (de pH van het bloed bij 37°), met n/50 loog. De afname van de daarvoor vereischte hoeveelheid loog (en bij alkalischer urines de toename van de hoeveelheid zuur), op de geheele hoeveelheid urine omgerekend, zou de basenuitscheiding door de nieren gedurende het beloop van de proef aangeven. In tabel 5 en 6, wederom aan Bálint's werk ontleend, zijn de resultaten daarvan samengevat.

Het blijkt, dat bij 24 van de 27 gezonden, om de urine op een pH van 7.40 te brengen, na de infusie minder loog noodig is dan daarvoor: er is dus een afname van de zuurwaarde. Bij 2 daarentegen is de zuurwaarde ondanks de alkali-injectie zelfs toegenomen, bij 1 onveranderd gebleven. Van de 27 ulcuspatienten is slechts bij 15 de zuurwaarde afgenomen, terwijl zelfs 11, ondanks de alkali-toevoer, een toename daarvan vertoonen. Ook hier bleef éénmaal de zuurwaarde onveranderd.

NORMALEN.

No.	Naam	cM³ loog (n/50) voor bic. inj.	cM³ loog (n/50) na bic. inj.	Verschil	No.	Naam	cM³ loog (n/50) voor bic. inj.	cM³ loog (n/50) na bic. inj.	Verschil
1	G. G.	149	26	— 123	15	N. N.	48	8	— 40
2	J. J.	94	66	— 28	16	N. N.	80	10	— 70
3	Sz. J.	81	— 28	— 109	17	N. N.	99	68	— 31
4	B. S.	144	41	— 103	18	H. H.	67	58	— 9
5	K. S.	137	35	— 102	19	P. J.	54	— 41	— 95
6	H. M.	60	135	+ 75	20	A. U.	109	95	— 14
7	H. R.	43	3.3	— 39	21	H. J.	— 12	— 37	— 25
8	T. J.	18	— 18	— 36	22	L. J.	71	— 33	— 104
9	Ny. J.	86	61	— 25	23	D. L.	61	65	+ 4
10	D. B.	90	6	— 84	24	A. J.	28	12	— 16
11	N.	56	36	— 20	25	N. N.	173	72	— 101
12	A. D.	114	114	0.00	26	R. G.	64	19	— 45
13	Cs. Gy.	123	85	— 38	27	K. J.	296	88	— 208
14	K. K.	69	10	— 59					

TABEL 5.

ULCUSLIJDERS.

No.	Naam	cM³ loog (n/50) voor bic. inj.	cM³ loog (n/50) na bic. inj.	Verschil	No.	Naam	cM³ loog (n/50) voor bic. inj.	cM³ loog (n/50) na bic. inj.	Verschil
1	H. Gy.	99	112	+ 13	15	F. J.	85	126	+ 41
2	K. J.	153	215	+ 62	16	E. J.	160	135	— 25
3	H. J.	10.4	0.00	—10.4	17	K. J.	14	10	— 4
4	W. P.	45	46	+ 1	18	H. A.	9	127	+ 118
5	Sz. K.	108	80	— 28	19	V. B.	164	71	— 93
6	Sz. N.	192	459	+ 267	20	B. R.	129	18	— 111
7	H. L.	— 36	— 104	— 68	21	M. K.	150	92	— 58
8	B. G.	163	168	+ 5	22	D. V.	92	85	— 7
9	T. F.	72	72	0.00	23	Z. Gy.	5	91	+ 86
10	G. M.	35	54	+ 19	24	H. J.	32	— 32	— 64
11	G. K.	114	62	— 52	25	H. Gy.	94	66	— 28
12	B. J.	103	87	— 16	26	Gy. J.	58	43	— 15
13	Sch. M.	97	96	— 1	27	S. J.	110	165	+ 55
14	B. G.	100	103	+ 3					

TABEL 6.

Bálint berekende ook de gemiddelde afname van de zuurwaarde: bij de 27 normalen bedroeg deze gemiddeld 53 cM³ n/50, terwijl de gemiddelde waarde van de ulcuslijders geen afname, maar zelfs een toename te zien gaf, en wel van 3.3 cM³ n/50.

Bezien we echter de afzonderlijke waarden in deze tabellen, dan blijkt, dat vele ulcuspatienten zich niet anders gedragen, dan de meeste normalen.

Teneinde uit te sluiten, dat we met een specifieke eigenschap van het bicarbonaat als zoodanig te maken hebben, n.l. een onvermogen van de ulcuslijders om het HCO_3-ion uit te scheiden, deed Bálint een andere (kleine) reeks proeven, met injectie van 20 cM³ 10 % secundair natriumphosphaatoplossing (Na_2HPO_4), waarbij overeenkomst werd gevonden met het gedrag van de urine-pH na de bicarbonaat-injectie. Bálint concludeert hieruit, dat het verschijnsel niet afhankelijk is van het HCO_3-ion, doch van het ingebrachte alkali.

Samenvattend komt Bálint dus tot de conclusie, dat de ulcuslijders na intraveneuse infusie van natriumbicarbonaat over het algemeen een urine uitscheiden, die of heelemaal niet alkalischer is dan die, welke daarvóór is geproduceerd (zelfs in vele gevallen zuurder), of althans veel minder verschuiving in alkalische richting vertoont, dan bij normalen. *Dit is, wat ik het verschijnsel van Bálint zou willen noemen.* Ik merk hierbij op, dat Bálint geen rekenschap geeft van het feit, dat vele ulcuspatienten individueel dit verschijnsel niet vertoonen. Waar het hier zou gaan om niet minder dan den belangrijken constitutioneelen factor in de pathogenese van het ulcuslijden, is dit niettemin zeer opmerkelijk.

Bij zijn verder onderzoek bekommert Bálint zich niet meer om de titratie van de urine volgens Henderson en Palmer, doch geeft hij in zijn uitkomsten slechts nog de pH van de urine.

In al deze proeven werd het bicarbonaat intraveneus gegeven, wat het voordeel bood, van een korten duur van het experiment, die het gemakkelijk maakte den invloed van voedselopname, slaap en spierarbeid uit te schakelen. Teneinde echter ook het resultaat van grootere doses alkali te kunnen nagaan, gaf Bálint bij een reeks patienten bicarbonaat per os. Van 8 uur 's morgens tot 8 uur 's avonds kregen deze elk uur een glas melk, en elke twee uur een dosis van 2 gr. bicarbonaat. In dien tijd werd om de 4 uur de urine opgevangen, en daarin de pH bepaald. Van 's avonds 8 tot 's morgens 8 uur werd niets gegeven: de in dien tijd geloosde urine werd verzameld, en in dit mengsel eveneens de pH bepaald. Daarnaast werd herhaaldelijk ook de pH van het bloedplasma nagegaan.

Bálint geeft de resultaten van dit onderzoek in zijn monografie slechts van 3 normalen en 3 ulcuslijders: blijkbaar zijn dit alle patienten, die op deze wijze onderzocht werden. Teneinde het verschil in het gedrag van de urine-pH van de normalen en dat van de ulcuslijders duidelijk te demonstreeren, stelt hij een curve samen van het beloop van deze pH bij een normale en doet hetzelfde bij een der ulcuslijders. Daar hij echter van de 3 normalen juist dien kiest, die het best in zijn schema past, en mij dit niet geheel juist lijkt, heb ik er de voorkeur aan

gegeven, het gemiddelde beloop van de urine-pH zoowel van zijn normalen als van zijn ulcuslijders te berekenen, en hiervan curven samen te stellen. Het resultaat is een curve, die wel niet veel, doch op een zeer belangrijk punt afwijkt van die van Bálint. Figuur 1 geeft het gemiddelde beloop van de urine-pH van de ulcuslijders en van de normalen weer. Men ziet, hoe bij de normalen de urine reeds gedurende den eersten dag alkalisch wordt en ook gedurende den eersten nacht niet weer belangrijk daalt onder dat niveau, zoolang overdag de alkali-toediening wordt voortgezet. Bij de ulcuslijders heeft ook reeds gedurende den eersten dag een belangrijke verschuiving plaats in alkalische richting, doch deze is geringer dan bij de normalen. Het meeste belang hechtte Bálint echter aan het verschijnsel, dat bij deze kategorie van patienten gedurende den eersten nacht de urine weer veel zuurder werd, om pas daarna definitief tot het hooger pH-niveau te stijgen. Volgens Bálint maakt het den indruk, alsof het organisme van den ulcuslijder eerst met alkali moet worden verzadigd, om pas daarna, als deze verzadiging is bereikt, alkali met de urine uit te scheiden.

Het belangrijke verschil tusschen de door Bálint gegeven *individueele* curve, en mijn curve van het *gemiddelde* beloop is hierin gelegen, dat bij Bálint de normale gedurende den eersten nacht zelfs nog een toename van de urine-pH vertoont, terwijl in mijn curve een hoewel geringe, maar toch duidelijke inzinking van het pH-niveau aanwezig is. Terwijl dus volgens Bálint er een principieel verschil zou bestaan tusschen het beloop van de urine-pH van de normalen en dat van de ulcuslijders, blijkt uit mijn gemiddelde waarden, dat dit verschil slechts gradueel is. Het is noodzakelijk hier alvast op te wijzen, daar we op dit punt later nog dienen terug te komen.

De vraag rijst nu, wat of wel de oorzaak is van dit bizondere gedrag van de ulcuspatienten. We zullen Bálint in zijn beantwoording daarvan op den voet volgen.

In de eerste plaats oppert hij de mogelijkheid, dat de oorzaak gelegen is in de nieren, n.l. in een hooger drempelwaarde voor de alkali-uitscheiding, een drempelwaarde, die hooger zou liggen dan de bloed-pH. Hij neemt hier blijkbaar zonder meer

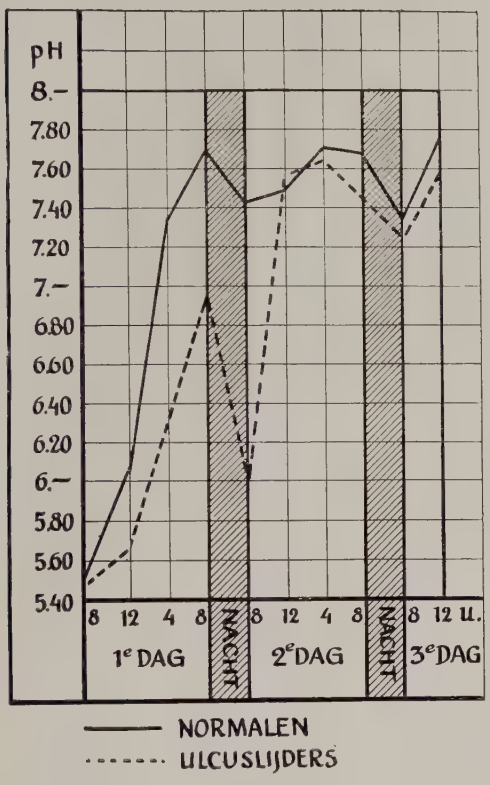
pH
8.–
7.80
7.60
7.40
7.20
7.–
6.80
6.60
6.40
6.20
6.–
5.80
5.60
5.40
8 12 4 8
NACHT
8 12 4 8
NACHT
8 12 u.
1e DAG
2e DAG
3e DAG
NORMALEN
ULCUSLIJDERS

Fig. 1.

aan, dat de pH van de urine afhankelijk is van de bloed-pH. Bálint geeft geen samenvattend overzicht, dat het verband tusschen bloed-pH en den invloed van de bicarbonaat-injectie op de urine-pH weergeeft. Wel vermeldt hij echter, dat er onder de ulcuspatienten 7 waren, bij wie de bloed-pH bij 7.60 of daarboven lag, en deelt hij mede, dat juist bij dezen de „uitscheiding van alkali het slechtst was." Zou dit dus kunnen wijzen op een hooge drempelwaarde, aan den anderen kant bleek bij de alkali-toediening per os, dat de pH van het bloed niet sterk behoeft te stijgen, om de urine alkalisch te maken, terwijl de patient den volgenden morgen zure urine produceerde bij eenzelfde bloed-pH, waarbij hij den dag daarvoor of ook later op denzelfden dag alkalische urine leverde. Hierom achtte Bálint het niet waarschijnlijk, dat de oorzaak van de „gebrekkige alkali-uitscheiding" zou liggen in de nieren, in een hoogere drempelwaarde van de bloed-pH.

Bálint beschrijft ook dergelijke onderzoekingen bij andere groepen van patienten, b.v. bij lijders aan anaemie of carcinoom, waarbij hij eveneens de „alkali-uitscheiding", als bij de ulcuslijders, gestoord zag. Hier vond hij echter steeds hooge waarden voor de bloed-pH, wat volgens hem er op zou wijzen, dat bij deze patienten, in tegenstelling met de ulcuslijders, alkali zou worden teruggehouden door onvoldoende uitscheidingsvermogen van de nieren.

Bálint neemt dus aan, dat het ingespoten alkali de nieren niet eens bereikt. Hij deelt mede, dat hij zich in tal van gevallen heeft overtuigd, dat het niet in het bloed was achter gebleven. Hij geeft hieromtrent echter geen nadere gegevens, deelt slechts het volgende mede: „In mehreren Versuchen konnten wir sehen, dasz 10 bis 30 Minuten nach der intravenösen Einspritzung die aktuelle Reaktion des Blutes alkalischer wird, in einer Stunde jedoch (wohl auch noch früher) zum Ausgangswert zurück kehrt. Ebenso verhält sich auch der Bicarbonatgehalt des Blutes. Kurz nach der Injektion ist er gesteigert, wird jedoch bald wieder normal. Dies entspricht übrigens den Ergebnissen von Reimann und Reimann, welche fanden, dasz das intravenös eingeführte Natriumbicarbonat zum Teil schon während der Injektion die Blutbahn verläszt, und Reimann und Sauter konnten dieses Bicarbonat bald

danach in der Lymphe nachweisen." We zullen later nog op deze door Bálint geciteerde onderzoekingen terug moeten komen. Nu wil ik volstaan met de aandacht te vestigen op één merkwaardige mededeeling van Bálint, n.l. die betreffende de waarneming, dat het bloed niet terstond na de injectie, doch pas daarna, in den loop van 10 tot 30 minuten, alkalisch wordt. Bálint gaat op deze merkwaardige waarneming niet verder in, geeft ook geen cijfers waaruit dit blijkt.

Waar dus volgens Bálint het ingebrachte alkali niet in het bloed blijft, en niet met de urine wordt uitgescheiden, daar concludeert hij, dat het de weefsels zijn, die het alkali opnemen en vasthouden. *„Die Gewebe bekunden also eine gewisse Avidität nach Alkali, womit gesagt ist, dasz die Gewebe des Ulcuskranken saurer sind als die der Normalen.* Haben sich aber die Gewebe durch massenhafte Einführung von Soda (Sippy-sche Kur) mit Alkali gesättigt, so beginnt nunmehr eine reichliche Ausscheidung von Alkali." We vinden hier dus de kern van zijn betoog: de theorie berust, afgezien van de klinische argumenten in de inleiding medegedeeld, dus grootendeels op het uitblijven van alkaliciteitstoename van de urine na intraveneuse toevoer van natriumbicarbonaat. Bálint vervolgt dan: „Der Umstand, dasz die Gewebe des Ulcuskranken saurer sind, entspricht übrigens der Tatsache, dasz die Reaktion der Gewebe allgemein saurer ist als die des Blutes, denn die Strömung der sauren Valenzen, namentlich der Kohlensäure aus den Geweben nach dem Blute zu, wird nur durch ein gewisses Aziditätsgefälle möglich gemacht; da sich also die Reaktion des Blutes saurer fand, war die der Gewebe schon von vornherein als saurer vorauszusetzen."

Nog niet tevreden met de reeds aangevoerde bewijzen voor de weefselhyperhydrie der ulcuslijders, trachtte Bálint zijn conclusie uit de proeven met de intraveneuse bicarbonaatinjectie nog meerderen steun te geven. Daartoe deed hij twee reeksen proeven bij menschen, bij wie hij van te voren het zuurbasenevenwicht in een bepaalde richting had beïnvloed. Op deze wijze zou kunnen worden aangetoond, dat het werkelijk de zuurder weefselreactie is, die aan het verschijnsel van Bálint ten grondslag ligt.

Bij de eerste reeks van deze proefpersonen, bestaande uit

zoogenaamde normalen, werd door toediening van groote hoeveelheden zuur ammoniumphosphaat het zuurbasenevenwicht in zure richting verschoven. Het resultaat, dat Bálint daarvan waarnam, bestond in een zuurder worden van de bloedreactie: „Wie aus den mitgeteilten Werten zu sehen, gelang es in sämtlichen 5 Fällen, die Reaktion des Blutes der Versuchspersonen, unzweifelhaft also auch die ihrer Gewebe, saurer zu machen." Vervolgens deed hij bij deze menschen een herhaling van de gewone bicarbonaatproef, en vergeleek de uitkomst daarvan met die, vóór de toediening van het ammoniumphosphaat verkregen. Het bleek dan, dat de pH-toename in de urine door de bicarbonaat-injectie na deze voorbereiding veel geringer was dan daarvóór.

Als tegenhanger van deze reeks werd bij een aantal andere patienten, deels normalen, deels ulcuslijders, door middel van een zure voeding (bestaande uit vleesch, eieren, kaas, rijst, tarwe- en roggemeel) getracht het zuurbasenevenwicht in zure richting te verschuiven, terwijl aan een andere reeks patienten met het tegengestelde doel voor oogen, een alkalische voeding werd gegeven (bestaande uit melk, aardappelen, groenten en fruit). Daarna werd ook hier de bicarbonaatproef herhaald, en wederom een vergelijking gemaakt met de uitkomsten, verkregen vóór deze speciale voeding werd toegediend. Tevens werd ook hier herhaaldelijk de pH van het bloed bepaald. Volgens Hasselbach, die op uitgebreide schaal den invloed van een dergelijk different diëet op de reactie van de urine en het bloed naging, heeft de aard van de voeding praktisch geen invloed op de pH van het bloed. Wel werd de alkali-reserve sterk beïnvloed, zoodat uitersten werden bereikt, die zelfs pathologische waarden omvatten, terwijl eveneens de pH van de urine groote, gelijkgerichte verandering onderging. De tabellen, waarin Bálint zijn resultaten samenvatte, bevestigen, voorzoover het normalen betreft, de uitkomsten van Hasselbach: hij zag geen noemenswaard verschil optreden in de bloed-pH, terwijl ook de pH-verandering van de urine onder invloed van een bicarbonaat-injectie gelijk bleef. Daarnaast veranderde echter ook de pH van de urine niet.

Waar Bálint de zure voeding alleen bij normalen toepaste, kunnen we de cijfers, daaromtrent bijeengebracht, wel

laten rusten. De alkalische voeding gaf hij echter zoowel bij normalen als bij ulcuslijders, zoodat een vergelijking van het gedrag van deze beide groepen mogelijk is. Zijn resultaten vindt men in tabel 7 en 8. Terwijl, zooals gezegd, de normalen op deze voeding in geenerlei opzicht bleken te reageeren, was dit met de ulcuslijders wel het geval. Uit tabel 8 blijkt, hoe bij deze patienten onder invloed van dit alkalische diëet de pH van het bloed belangrijk in alkalische richting werd verschoven, doch tevens, dat de pH van de urine niet steeds een duidelijke toename vertoont. Met deze toename van de bloed-pH gaat gepaard een toename van de pH-verschuiving in de urine onder invloed van de bicarbonaat-injectie. Hieruit concludeert B á l i n t, dat de weefselhyperhydrie van de ulcuslijders onder invloed van het alkalische diëet afneemt. „Diesen Gegensatz zwischen dem Verhalten des Normalen und des Ulcuskranken unter dem Einflusz der alkalischen Ernährung ist ebenfalls ein Beweis dafür, dasz der ulcuskranke Organismus das eingeführte Alkali bindet, also nach Alkali durstet, was unzweifelhaft für die Azidität der Gewebe des Ulcuskranken spricht."

NORMALEN.

No.	Duur van alk. dieet	Bloed-pH	Urine-pH voor bic. inj.	Urine-pH na bic. inj.	Verschil	No.	Duur van alk. dieet	Bloed-pH	Urine-pH voor bic. inj.	Urine-pH na bic. inj.	Verschil
1	1 dg.	7.63	—	—	—	4	1 dg.	7.60	5.20	6.13	0.93
	3 dg.	7.65	—	—	—		3 dg.	7.63	5.42	6.23	0.81
	6 dg.	7.62	—	—	—		7 dg.	7.61	5.33	6.11	0.78
2	1 dg.	7.64	5.46	6.36	0.90	5	1 dg.	7.64	5.27	6.09	0.82
	3 dg.	7.63	5.41	6.30	0.89		3 dg.	7.63	5.33	6.17	0.84
	7 dg.	7.61	5.32	6.09	0.77		7 dg.	7.63	5.24	6.15	0.91
3	1 dg.	7.61	6.02	6.87	0.85						
	3 dg.	7.62	5.80	6.34	0.54						
	7 dg.	7.61	5.92	6.64	0.72						

TABEL 7.

ULCUSLIJDERS.

No.	Duur van alk. dieet	Bloed-pH	Urine-pH voor bic. inj.	Urine-pH na bic. inj.	Verschil	No.	Duur van alk. dieet	Bloed-pH	Urine-pH voor bic. inj.	Urine-pH na bic. inj.	Verschil
1		7.56	6.20	5.39	—0.81	4		7.56	6.18	6.17	—0.01
	1 dg.	7.57	6.18	5.43	—0.75		2 dg.	7.58	6.20	6.58	+0.38
	4 dg.	7.73	6.18	6.58	+0.40		5 dg.	7.57	6.20	6.70	+0.50
	7 dg.	7.72	6.51	7.32	+0.81		7 dg.	7.63	6.51	7.21	+0.70
2		7.55	5.65	5.75	+0.10	5		7.54	6.83	7.01	+0.18
	2 dg.	7.56	5.48	5.59	+0.11		4 dg.	7.59	7.73	7.71	—0.02
	5 dg.	7.64	5.55	6.08	+0.53		9 dg.	7.61	6.63	7.42	+0.79
	7 dg.	7.65	5.65	6.28	+0.63						
3		7.54	5.42	5.61	+0.19						
	2 dg.	7.57	5.78	6.02	+0.24						
	5 dg.	7.66	6.62	6.89	+0.27						
	7 dg.	7.59	6.40	6.95	+0.55						

TABEL 8.

Nog één reeks proeven van Bálint is van belang voor de beoordeeling van den invloed van alkali-belasting op de pH van de urine, en wel die, betreffende de digestieve alkaliurie. Ook Bálint neemt aan, dat deze, het eerst door Hasselbach, later door Adler, Veil en anderen beschreven alkaliurie het gevolg is van de zuurafscheiding in de maag, in overeenstemming met Porges, Straub, Endres en anderen. De oorzaak zou gelegen zijn in de plotselinge onttrekking van HCl aan het lichaam, dat gevormd wordt uit het NaCl van het bloed. Het overblijvende Na zou zich met het koolzuur van het bloed binden tot $NaHCO_3$, zoodat dus het resultaat is een verhooging van de alkali-reserve. Deze verhooging werd inderdaad gevonden o.a. door Van Slyke, Stillman en Cullen, later door Endres. In zijn wezen is dus de digestie, wat den invloed op het zuurbasenevenwicht betreft, op één lijn te stellen met de andere belastingsproeven met een dosis bicarbonaat. Zoodoende kan ook de uitslag van deze onder-

zoekingen ons belangrijke gegevens verstrekken. Temeer is dit het geval, daar Bálint bij deze reeks proeven ook de pH van het bloedplasma meermalen bepaalde.

Bij de uitvoering van de proef kregen de proefpersonen, nadat eerst de pH van het bloedplasma was bepaald, een proefmaaltijd, bestaande uit 100 gr. vleesch, 150 gr. aardappelen, 50 gr. brood en 1.5 dL water. Vervolgens werd om de twee uur de urine opgevangen, en daarin de pH bepaald, terwijl hetzelfde eveneens herhaaldelijk geschiedde met het bloedplasma. Bálint hecht vooral waarde aan de hoogst waargenomen pH-toename in de urine van elken patient. Van deze grootst waargenomen pH-toename in de urine zoowel als in het bloed-

NORMALEN.				ULCUSLIJDERS.			
No.	Naam	Maximale toename		No.	Naam	Maximale toename	
		Bloed-pH	Urine-pH			Bloed-pH	Urine-pH
1	K. L.	0.05	2.51	1	K. L.	0.01	0.32
2	H. J.	0.04	1.20	2	G. L.	0.03	0.50
3	K. F.	—	0.40	3	H. B.	0.01	0.11
4	R. M.	—	0.43	4	G. H.	0.06	1.15
5	M. M.	0.03	1.72	5	K. J.	0.04	0.22
6	M. Gy.	—	1.35	6	N. J.	—	0.53
7	v. Zs.	—	2.08	7	H. J.	—	— 0.24

TABEL 9.

plasma, stelde ik Tabel 9 samen, waarvan de cijfers zijn ontleend aan een uitgebreider tabel van Bálint.

Uit deze tabel blijkt, waarop ook Bálint wijst, dat de digestieve alkaliurie bij de ulcuslijders veel geringer is dan bij de normalen. Als grootste verschil van de urine-pH vindt hij namelijk bij de ulcuslijders gemiddeld 0.37, bij de normalen 1.38. In deze geringe alkaliurie van de ulcuslijders ziet Bálint een nieuw bewijs voor de neiging van het organisme van de ulcuspatienten om alkali te retineeren tengevolge van weefselhyperhydrie. Verder deelde Bálint mede, dat bij beide rubrieken van patienten de pH van het bloed een geringe toename vertoonde. Ik vind het noodig daarop alvast de aandacht

te vestigen, evenals op het feit, dat, zooals uit tabel 9 blijkt, deze pH-toename bij beide groepen vrijwel even groot was.

Het laatste argument, dat Bálint aanvoert als bewijs voor de weefselhyperhydrie van de ulcuslijders, lijkt mij minder belangrijk. Ik wil het echter volledigheidshalve even vermelden. Het betreft hier den invloed van euphylline-injecties op de pH van de urine. Volgens Rüdel zouden verschillende diuretica, o.a. theobromine, de pH van de urine doen toenemen. Bálint ging den invloed na van een intraveneuse injectie van euphylline op de pH van de urine, en beschrijft, hoe bij de ulcuslijders de urine-pH minder toename vertoonde dan bij de normalen, n.l. respectievelijk 0.29 en 0.58. De oorzaak van deze pH-toename van de urine zou volgens Bálint gelegen zijn in het overgaan van weefselvocht in het bloed, welk weefselvocht met de urine zou worden uitgescheiden, en deze alkalisch zou maken. Het feit, dat de pH-toename bij de euphyllinediurese bij de ulcuslijders geringer is dan bij de normalen, zou bewijzen, dat het weefselvocht bij de eersten zuurder zou zijn.

Tenslotte gaf Bálint nog een reeks cijfers, die aantoonen, dat patienten, die lijdende waren geweest aan een ulcus en bij wie dit door resectie was verwijderd, zich, zoowel wat betreft de pH van het bloedplasma als de pH-toename van de urine na bicarbonaat-injectie, op dezelfde wijze gedroegen als de onbehandelde ulcuslijders. Hieruit concludeert hij, dat deze afwijking van den norm niet een secundair gevolg zou zijn van het ulcus, maar op een constitutioneele basis zou berusten.

Resumeerende zien we dus de volgende argumenten door Balint aangevoerd:

1. de nuchterwaarde van de pH van het bloedplasma van de ulcuslijders is over het algemeen lager dan die van normalen;
2. na infusie van natriumbicarbonaat vertoont de normale proefpersoon gewoonlijk een belangrijke toename van de pH (en de zuurwaarde) van de urine, terwijl deze veranderingen bij de ulcuslijders veel geringer zijn, herhaaldelijk uitblijven, of zelfs tegengesteld gericht zijn;
3. bij bicarbonaat-toediening per os vertoont de pH-toename

in de urine van ulcuslijders een ander, een meer remitteerend beloop dan in die van normalen;

4. na beïnvloeding van het zuurbasenevenwicht van normalen in zure richting, door toediening van zuur ammoniumphosphaat, gedragen deze zich in de pH-verschuiving van de urine na bicarbonaat-injectie als de ulcuslijders;
5. door alkalische voeding gelukt het bij ulcuslijders, in tegenstelling met normalen, de bloed-pH te doen toenemen, waarmee gepaard gaat een vermindering van de toename van de urine-pH na bicarbonaat-injectie;
6. de digestieve alkaliurie is bij ulcuslijders geringer dan bij normalen;
7. na toediening van diuretica (euphylline) vertoont de urine-pH bij ulcuslijders minder toename dan bij normalen.

Zooals men ziet zijn Bálint's argumenten te verdeelen in twee groepen, n.l.:

1. die, ontleend aan de directe bepaling van de pH van het bloedplasma;
2. die, berustende op de uitkomsten van verschillende wijzen van alkali-belasting.

Bálint beschouwt den invloed van het diureticum op de reactie van de urine als het gevolg van het intreden van alkalisch weefselvocht in het bloed. Zooals we evenwel zullen zien, staat de euphyllineproef op één lijn met de alkali-belasting en hoort deze dus ook thuis in rubriek 2.

Van deze 2-de groep is de proef met de intraveneuse bicarbonaat-injectie verreweg de belangrijkste. Hieromtrent zijn door Bálint ook de meeste gegevens bijeengebracht. De andere wijzen van alkali-belasting hebben daarnaast slechts een aanvullende waarde. Waar Bálint aan deze proeven betreffende de verandering van de reactie van de urine onder invloed van de alkali-toediening de meeste bewijskracht toekent, heb ik de belangrijkste daarvan, n.l. die betreffende de intraveneuse alkali-toediening, tot onderwerp van mijn onderzoek gekozen. De andere proeven zal ik aan het slot naar aanleiding van mijn uitkomsten nog aan een korte bespreking onderwerpen.

Bij de experimenten met de intraveneuse alkali-belasting

toont ons Bálint een geringere toename van de urine-pH bij de ulcuslijders. Door voorbehandeling met zuur verwekt hij eenzelfde verschijnsel bij gezonden, terwijl hij het bij ulcuspatienten laat verdwijnen door toediening van een alkalische voeding. Oogenschijnlijk sluit de bewijsvoering als een bus. Uit mijn onderzoekingen zal echter blijken, dat er toch nog heel wat op valt af te dingen.

In de literatuur zijn slechts weinig publicaties te vinden betreffende de experimenten van Bálint. De pH-verandering in de urine na bicarbonaat-injectie werd slechts door Popper[6]) nagegaan. Hij wijst de conclusies van Bálint van de hand, omdat hij het door dezen beschreven verschijnsel niet slechts waarnam bij ulcuslijders, doch ook bij vele andere patienten, met name die, lijdende aan cholelithiasis. Op de bezwaren van Popper werd door Bálint[7]) geantwoord met een verwijzing naar zijn eigen restrictie, waarbij hij juist op deze gronden de galsteenlijders uitsloot van de rubriek contrôle-personen.

De proeven met de alkali-belasting per os, die in Bálint's werk slechts een ondergeschikte plaats innamen (ze werden bij 3 normalen en 3 ulcuslijders uitgevoerd) zijn door Sahm[9]) in de kliniek van Matthes op uitgebreider schaal herhaald. Sahm ging den tijd na, die noodig was om door toediening van een bepaalde hoeveelheid van een alkali-mengsel de urine zoodanig te beïnvloeden, dat alle porties daarvan alkalisch reageerden. Zijn uitkomsten bevestigden die van Bálint: hij vond, dat de alkalisatie van de urine van ulcuslijders een meer remitteerend beloop had dan van die van normalen, terwijl voor een volledige alkalisatie ook langeren tijd vereischt werd (dus grooter hoeveelheid alkali). Op grond van zijn uitkomsten sluit hij zich bij de opvattingen van Bálint aan.

Morawitz en Henning[10]) geven toe, dat Bálint's waarneming, dat ulcuslijders vaak veel alkali noodig hebben om de urine alkalisch te maken, herhaaldelijk kan worden bevestigd, doch ze wijzen er op, dat dit lang niet altijd het geval is. Getallen en waarnemingen deelen ze verder niet mee.

Glaessner en Witgenstein[11]) herhaalden eveneens de proeven met de alkali-toediening per os, doch ze konden

Bálint's resultaten niet bevestigen. Bij nadere beschouwing van hun cijfers stemmen deze echter beter met die van Bálint overeen, dan deze uitspraak wel zou doen vermoeden. Bovendien bevat hun rubriek contrôlepersonen weer een belangrijk aantal galsteenlijders, hebben ze zich dus niet aan Bálint's restricties gehouden. Ze schijnen dit zelf ook wel te beseffen, daar ze tot de conclusie komen, dat er toch wel samenhang zal bestaan met de secretorische functie van de maag (d.w.z. de zoutzuursecretie), ook al verleenen hun resultaten geen steun aan de theorie van Bálint, en al blijkt dit niet uit hun eigen bevindingen.

Kort voor het ter perse gaan van dit proefschrift verscheen te Utrecht van de hand van Milders [8]) een dissertatie over „Ionen-verhoudingen in het lichaam, in het bijzonder bij lijders aan maagzweer", waarin eveneens het werk van Bálint de hoofdschotel vormt. Het zou te ver voeren, daarop in den breede in te gaan. Slechts zij vermeld, dat hij zich hoofdzakelijk bezig hield met de bepaling van de pH van het bloedplasma. Hij bevestigt Bálint's bevinding, dat bij een deel der ulcuslijders pH-waarden worden aangetroffen, die zich in de nabijheid van de onderste physiologische grens ophouden. Ditzelfde vond hij echter ook bij andere patienten, bij wie een vagotonie mocht worden verwacht. Wat betreft de proeven met de alkalibelasting, dienende voor het aantoonen van de alkali-honger van het weefsel van de ulcuspatienten, beperkte hij zich tot het onderzoek naar het beloop van de alkalisatie van de urine bij bicarbonaat-toediening per os. Ook hierbij bevestigt hij Balint's bevindingen, doch in dien zin, dat hij de typische remitteerende curve slechts waarnam bij patienten, met of zonder maagzweer, die duidelijk vagotoon waren.

Met het belangrijkste experiment van Bálint, het onderzoek naar den invloed van intraveneuse bicarbonaat-injectie op de pH van de urine, hield Milders zich niet op. Wat betreft de oorzaak van het optreden van het verschijnsel van Bálint, wordt door Milders mijn meening overgenomen, medegedeeld in een door mij den 8sten Juni 1929 te Utrecht op de vergadering van de Vereeniging voor Algemeene Pathologie gehouden voordracht, en vastgelegd in een artikel van mijn hand in de Klinische Wochenschrift (1929 No. 39) [41]).

HOOFDSTUK II.

Critiek op het verschijnsel van Bálint als bewijs voor de weefselhyperhydrie.

Bálint's werk geeft op tallooze punten aanleiding tot critiek. Het zou echter te ver voeren, hierop volledig in te gaan. Ook in mijn critiek zal ik mij dus beperkingen moeten opleggen, en moeten volstaan met eenige der belangrijkste punten aan te roeren, voldoende om mijn onderzoek te motiveeren. Wanneer ik dus andere, waaronder eveneens zeer belangrijke punten buiten beschouwing laat, wil dat nog geenszins zeggen, dat ik het met Bálint's meening daaromtrent steeds eens ben.

Waar ik tot onderwerp van mijn onderzoek het verschijnsel van Bálint neem, zal mijn critiek zich voorloopig kunnen beperken tot Bálint's onderzoekingen met de intraveneuse bicarbonaat-injectie. Slechts voor zoover daartoe aanleiding bestaat, zullen ook de andere wijzen van alkali-belasting worden aangeroerd. De verdere bespreking daarvan kan beter tot het slot worden uitgesteld, al zal er zoo nu en dan wel reden zijn om op bepaalde punten reeds van te voren de aandacht te vestigen.

We zagen, hoe Bálint vaststelde, dat bij een deel der ulcuspatienten de pH van de urine na een bicarbonaat-injectie niet toeneemt, zelfs herhaaldelijk een daling vertoont. Ook in de gemiddelde waarden zijner uitkomsten kenmerkt de groep der ulcuslijders zich door een veel geringere toename van de urine-pH. Bálint merkt echter zelf op, en zeer terecht, dat de pH van een oplossing geen maatstaf vormt voor de hoeveelheid daarin aanwezig alkali. Ze geeft ons de verhouding tusschen de zure en alkalische substanties, doch zegt niets omtrent hun absolute hoeveelheid. Hij achtte het daarom noodzakelijk nog een andere werkwijze toe te passen, n.l. de titratie met n/50

loog tot een pH van 7.4, volgens het principe van Palmer en Henderson. Uit den aldus gevonden zuurgraad berekent hij de zuurwaarde van de totale hoeveelheid van beide porties urine. De resultaten van deze titratie stemmen in zooverre overeen met die van de pH-bepaling, dat ook hier de gemiddelde waarde van de verschillen dezer zuurwaarde vóór en na de injectie bij de ulcuslijders veel geringer is dan bij de normalen. Terwijl namelijk bij de normalen na de injectie gemiddeld 53 cM³ loog minder moet worden toegevoegd dan daarvóór, om de gewenschte pH van 7.4 te bereiken, is bij de ulcuslijders niet minder, maar gemiddeld zelfs 3.3 cM³ meer noodig dan vóór de injectie. Deze hoeveelheden lijken belangrijk, doch we moeten niet vergeten, dat ze n/50 loog betreffen. En als we bedenken, dat de hoeveelheid van 20 cM³ 8 % bicarbonaat-oplossing, die we inspuiten, aequivalent is met 940 cM³ n/50 loog (immers 8 % bicarbonaat-oplossing is bijna normaal), dan blijken deze verschillen toch eigenlijk slechts gering te zijn. Als we, Bálint's redeneering volgend, deze afname van de zuurwaarde zouden beschouwen als een maatstaf voor de hoeveelheid van het ingespoten bicarbonaat, die door het lichaam wordt uitgescheiden, dan zou dus ook bij de normalen deze uitscheiding gemiddeld slechts enkele procenten bedragen van de hoeveelheid alkali, die werd ingebracht.

Afgezien van de vraag, of het wel juist is, de afname van de zuurwaarde volgens Henderson te gebruiken als een maatstaf voor de hoeveelheid van het ingespoten bicarbonaat, die door de nierfunctie uit het lichaam wordt verwijderd, is het wel zeker, dat deze werkwijze geen gegevens kan verstrekken over de hoeveelheid, die door het lichaam is geretineerd. Het organisme beschikt namelijk nog over een anderen modus van alkali-uitscheiding, en wel dien via den darm. Het secreet van de dunnedarm-klieren heeft een groote titratie-alkaliciteit (Hamburger en Hekma; Nagano) [12]), evenals de gal, dat van het pancreas eveneens, zelfs ten opzichte van phenolphthaleïne (Glaessner) [12]), terwijl ook de dikke darm een basisch vocht afscheidt. Deze belangrijke alkali-uitscheiding via den darm ontsnapt bij de proef volgens Bálint geheel aan onze waarneming. En toch is het wel waarschijnlijk dat deze onder invloed van de bicarbonaat-

injectie toeneemt, wat blijkt uit de waarneming van Lawaczeck[5]) (Gieszen). Deze kon namelijk aantoonen, dat het met de duodenumsonde gewonnen duodenumsap na de bicarbonaat-injectie veel alkalischer werd. Op deze wijze zou het wel mogelijk zijn den zuurgraad van den duodenuminhoud te bepalen, doch niet om daarvan de hoeveelheid te meten. Het korte tijdsbestek, waarover de waarneming loopt, maakt het onmogelijk, ook op andere wijze de hoeveelheid van het langs intestinalen weg uitgescheiden alkali te bepalen.

We mogen dus aan de proef volgens Bálint niet de waarde toekennen van een alkali-balans, daar het onmogelijk is de totale hoeveelheid van dat deel van het ingespoten bicarbonaat, dat door de uitscheidende organen uit het lichaam wordt verwijderd, te bepalen. Dit is echter ook niet noodig, daar het verband tusschen de bicarbonaat-injectie en de pH-toename in de urine op geheel andere wijze kan worden gelegd. Door de bicarbonaat-injectie verhoogen we in eerste instantie het bicarbonaat-gehalte d.w.z. de alkali-reserve van het bloedplasma. En zooals we zullen zien, is de alkali-reserve de belangrijkste factor, waarvan de pH van de urine afhankelijk is. De verhooging van de alkali-reserve moet dus alleen al dáárom een toename van de pH van de urine ten gevolge hebben, afgezien van de vraag, hoeveel alkali met de urine het lichaam verlaat. We kunnen dus met een bepaling van de pH van de urine volstaan, en het is niet noodig nuttelooze pogingen in het werk te stellen om de totale alkali-uitscheiding te meten.

Wanneer Bálint bij zijn proeven waarneemt, dat de groep der ulcuslijders zich onderscheidt door de eigenschap, dat bij vele leden dezer groep de pH-toename in de urine na de bicarbonaat-injectie uitblijft, is dit ook bij deze wijze van beschouwen een zeer opmerkelijk feit, dat alleszins de aandacht verdient.

Zooals we zagen beschouwt Bálint het optreden van zijn verschijnsel bij de ulcuslijders als een bewijs voor de door hem veronderstelde zuurdere weefselreactie bij deze rubriek van patienten. We zagen tevens hoe hij de oorzaak van de bloedhyperhydrie zocht in de door hem op hypothetische gronden gedachte instelling van het ademcentrum op een zuurder niveau. Door deze andere instelling zou het ademcentrum niet

zooals bij normalen reageeren op deze hoogere H-ionenconcentratie in het bloed, zoodat dus de toename van de ventilatie, die anders den zuurgraad van het bloed en daarmee dien van het ademcentrum zelf zou doen dalen, hier achterwege zou blijven. De zure reactie van het weefsel, met inbegrip van het ademcentrum, zou dus de oorzaak zijn van de zure bloedreactie, ja, deze zou daarvan het onafwendbare gevolg zijn. Dit is de quintessence van Bálint's redeneering, al spreekt hij zich op dit punt herhaaldelijk tegen. Zoo betoogt hij elders (bl. 106 van zijn monografie): „Die Bestimmung der aktuellen Reaktion des Blutes und Harnes am Menschen hat ebenfalls zu den schwierigen methodischen Aufgaben gehört; aber selbst bei möglichst genauen Messungen darf aus dem Verhalten des Blutes und Harnes nicht auf ein ähnliches Verhalten der Gewebe geschlossen werden". Op blz. 52 betoogt hij: „Die Wasserstoffzahl des Blutes darf natürlich nicht mit der der Gewebe identifiziert werden, und nicht einmal eindeutige Beziehungen sind zwischen diesen beiden Gröszen zu erwarten". Zeer in tegenspraak met deze uitlatingen zegt Bálint op bl. 89 van dezelfde monografie: „Im übrigen müssen wir sagen, dasz eben der Umstand, dasz die saurere Reaktion des Blutes keine erregende Wirkung auf das Atemzentrum des Ulcuskranken ausübt, als Beweis für die saurere Reaktion der Zellen dieses Zentrums und damit allgemein der Gewebe des Organismus bei diesen Patienten gelten müszte, selbst wenn wir keinen andern Beweis dafür hätten." Ik sluit mij aan bij deze laatste uitspraak, mits natuurlijk de bloedhyperhydrie met voldoende zekerheid vaststaat, een punt, dat ook in het slothoofdstuk nader besproken zal worden.

Zooals Bálint ons zijn ideeën over den aard van den hyperhydrischen toestand preciseerde, moet de instelling van het ademcentrum op een zuurder niveau tot gevolg hebben, dat ook het bloed zuurder is. Duidelijk volgt dit uit de verhoudingen gedurende den slaap. Hier is, zooals blijkt uit de onderzoekingen van Endres[13]), het ademcentrum op een zuurder niveau ingesteld, wat tot gevolg heeft, dat ook in het bloed een zuurder reactie wordt gevonden.

Bij een toestand, zooals Bálint zich dien voorstelt, moeten dus de hyperhydrie van het weefsel en die van het bloed onaf-

scheidelijk samengaan. Indien nu de weefselhyperhydrie de oorzaak is van het optreden van het verschijnsel van Bálint, dan moet dit laatste gebonden zijn aan de zuurder reactie van het bloed. Wel blijkt, als we zijn gegevens beschouwen, dat bij een aantal ulcuspatienten de reactie van het bloedplasma gemiddeld zuurder is, en tevens, dat bij een aantal deels andere lijders aan dezelfde aandoening de pH-toename in de urine na de bicarbonaat-injectie gemiddeld geringer is dan bij normalen. Ik ben echter van meening, dat met gemiddelden in deze niet kan worden volstaan. Bestaat er tusschen beide afwijkingen een oorzakelijk verband, dan moet dit ook in de waarden, gevonden bij elk afzonderlijk individu, tot uiting komen. Helaas gaf Bálint geen samenvattend overzicht, dat een oordeel mogelijk zou maken over het verband tusschen het gedrag van de urine-pH na de bicarbonaat-injectie en de pH van het bloed bij zijn ulcuslijders en normalen. In zijn verschillende tabellen zijn de personen aangegeven door initialen, en van een nummering voorzien. Deze nummering is echter in elke tabel weer anders, zoodat het niet mogelijk is in de verschillende tabellen bepaalde personen met zekerheid te identificeeren. Het is dus ook niet mogelijk om uit zijn gegevens zoo'n samenvattend overzicht samen te stellen. Wel vermeldt hij echter bij de bespreking van de pH-verandering in de urine, dat er onder de ulcuslijders 7 waren, bij wie de bloed-pH 7.60 of meer bedroeg, en dat juist bij dezen „de uitscheiding van het alkali het slechtst was". Hieruit blijkt dus, dat bij zijn onderzoek het verschijnsel van Bálint niet gebonden was aan een zuurder bloedreactie.

Bálint deelt mede, dat hij eenzelfde gedrag na bicarbonaatinjectie zag bij lijders aan carcinoom en anaemie, doch dat hiermee gepaard ging een hooge waarde van de bloed-pH. Hij trekt hieruit de conclusie, dat bij deze beide laatste groepen van patienten het „alkali zou worden geretineerd" door onvoldoende uitscheidingsvermogen van de nier. Toch is deze verhouding dezelfde, als die hij beschrijft bij de bovenvermelde 7 ulcuslijders. Zou dan ook daar een afwijking in de nierfunctie de oorzaak zijn?

Behalve bij de ulcuslijders vond Bálint zijn verschijnsel ook bij patienten, lijdende aan cholelithiasis en asthma. Bij deze

beide laatste groepen geeft Bálint wel een samenvattend overzicht van de pH-verandering in de urine en de bloed-pH. Hij vindt ook bij deze patienten gemiddeld een normale pH van het bloed, terwijl de afzonderlijke waarden tusschen dezelfde grenzen zijn gelegen als bij normalen. Toch beschouwt Bálint het optreden van het verschijnsel ook hier als een gevolg van een zuurder reactie van het weefsel, welke door den prikkelingstoestand van den vagus zou worden veroorzaakt. Het is wel instructief, zijn gegevens over deze patienten in een tabel samen te brengen, gerangschikt in volgorde van toenemende bloed-pH. We krijgen dan het volgende overzicht. (Tabel 10).

GALSTEENLIJDERS.

Nummer	Bloed-pH	Aanvangs-waarde der urine-pH	Toename der urine-pH na bicarb. injectie	
			+	—
1	7,54	5,53	0,65	
2	7,56	5,83	1,22	
3	7,57	5,23	0,40	
4	7,57	5,73		0,07
5	7,58	5,58		0,40
6	7,58	6,75	1,25	
7	7,58	5,62	0,48	
8	7,58	5,80		0,24
9	7,59	5,93		0
10	7,60	5,98	0,50	
11	7,60	5,64	1,64	
12	7,62	5,48		0
13	7,62	5,18		0,02

ASTHMALIJDERS.

1	7,57	7,13	0,10	
2	7,58	7,55	0,10	
3	7,60	6,76	0,19	
4	7,62	5,41	0,15	

TABEL 10.

Ook hier blijkt dus het vóórkomen van het verschijnsel van Bálint niet gebonden te zijn aan een zuurdere bloedreactie.

We zagen, hoe Bálint deze beide groepen van patienten uitsloot van de rubriek contrôle-personen, omdat de hier aanwezige weefselhyperhydrie het gevolg zou zijn van het bestaan van deze aandoeningen, van de daardoor veroorzaakte verhoogde prikkelingstoestand in het vagus-systeem. Wat betreft het asthma, is deze samenhang met den vagus voldoende bekend. Voor de galsteenlijders beroept hij zich daarbij op een uitspraak van Westfahl. We weten echter, dat ook bij het ulcus ventriculi de vagotonie zóó veelvuldig wordt aangetroffen, dat velen daarin zelfs een praedisponeerenden factor in de pathogenese van het ulcus zien. Waar het verschijnsel van Bálint bij de ulcuslijders zoowel als bij de andere vagotonen niet gebonden blijkt te zijn aan een zuurdere bloedreactie, is dus de vraag gewettigd, of de oorzaak ook bij de ulcuslijders wel gelegen is in de door Bálint aangenomen weefselhyperhydrie, dan wel of ook andere factoren, met name de vagotonie, daaraan geheel of ten deele debet zijn.

Tegen Bálint's opvatting pleiten de resultaten van zijn onderzoek betreffende de digestieve alkaliurie. Ik wees er reeds op, dat in dit verband de digestie op één lijn is te stellen met een plotselinge bicarbonaat-toename in het bloedplasma, daar tengevolge van de zoutzuursecretie de alkali-reserve toeneemt. Daarnaast neemt ook de alveolaire koolzuurspanning (welke we gelijk mogen stellen aan de arterieele koolzuurspanning) toe, doch niet geheel in dezelfde mate, zoodat daaruit een geringe pH-toename resulteert. Ik vestigde reeds de aandacht op Bálint's mededeeling, dat ook bij de ulcuslijders deze pH-toename in het bloed werd gevonden, en wel vrijwel in dezelfde mate als bij de normalen. Daaruit blijkt, dat het hoogere bicarbonaat-gehalte in het bloedplasma hier wel optreedt en geruimen tijd wordt gehandhaafd. Wanneer nu toch bij deze patienten de pH-toename in de urine zooveel geringer is, dan kan men dus daarvoor niet een alkali-retentie door de weefsels verantwoordelijk stellen. Men krijgt integendeel den indruk, dat hier de nierfunctie als zoodanig is gewijzigd.

Bálint is echter de meening toegedaan, dat slechts de weefselhyperhydrie de oorzaak kan zijn voor dit bizondere

gedrag van de ulcuslijders, zoowel bij de digestie als bij de intraveneuse bicarbonaat-injectie. Hij tracht steun te geven aan deze opvatting door zijn onderzoek naar den invloed van een voorafgaande kunstmatige verschuiving van het zuurbasenevenwicht op de pH-toename in de urine na de bicarbonaatinjectie. We zagen, hoe hij in de eerste plaats bij normalen het zuurbasenevenwicht in zure richting beïnvloedde door toediening van zuur ammoniumphosphaat. Het resultaat hiervan was, dat ook bij normalen deze toename van de urine-pH veel geringer werd, terwijl tevens een verschuiving van de bloed-pH in zure richting werd waargenomen. We mogen echter wel aannemen, naar analogie van de resultaten van de voedingsproeven van Hasselbach, dat hierbij in de eerste plaats de alkali-reserve belangrijk moet zijn gedaald. Dit werd ook werkelijk aangetoond, en wel in Bálint's eigen kliniek door Weisz[14]). Bij de ulcuslijders vond Bálint echter normale waarden voor de alkali-reserve, zoodat de toestand, die hij door de voorbehandeling met ammoniumphosphaat schiep, een geheel andere is dan die, welke hij bij de ulcuslijders aanneemt.

Het zelfde geldt mutatis mutandis voor den invloed van de alkalische voeding. Hasselbach[15]) zag namelijk bij zijn klassieke voedingsproeven (zoowel met zure als met alkalische voeding), dat het vooral de alkali-reserve was, die belangrijke veranderingen vertoonde. Hij zag, dat deze uitersten bereikte, die ook pathologische waarden omvatten, zonder dat de bloed-pH noemenswaard veranderde. Daarmee ging gepaard een verandering in de pH van de urine, die parallel liep aan de alkali-reserve. We mogen dus wel aannemen, dat ook bij Bálint's alkalische voeding in de eerste plaats de alkali-reserve zal zijn toegenomen, zoodat hier weer een toestand zou zijn geschapen, die niet overeenkomt met dien bij zijn normalen. Overigens zijn Bálint's uitkomsten bij de ulcuslijders wel zeer in tegenspraak met die van Hasselbach, welke door vele onderzoekers konden worden bevestigd. Terwijl namelijk Hasselbach toename van de pH van de urine waarnam bij onveranderde pH van het bloed, zag Bálint wel toename van de bloed-pH, terwijl zijn nuchterwaarden van de urine-pH vrijwel gelijk bleven. Dit laatste was ook bij zijn nor-

malen het geval, wat geen hoogen dunk geeft van het alkaliseerend vermogen van de door hem gegeven voeding. Het is dus heel wel mogelijk, dat ook hier andere factoren in het spel zijn geweest.

Bij de normalen bleef onder de alkalische voeding ook bij Bálint de pH van het bloed onveranderd, wat dus overeenkomt met de resultaten van Hasselbach. Opvallend is het dus — en ook Bálint zelf wijst daarop — dat bij zijn ulcuslijders de bloed-pH blijkbaar gemakkelijker verhoogd kan worden dan bij de normalen. Bálint zelf merkt hierover op: „Dieser Gegensatz zwischen dem Verhalten des Normalen und des Ulcuskranken unter dem Einflusz der alkalischen Ernährung ist ebenfalls ein Beweis dafür, dasz der ulcuskranke Organismus das eingeführte Alkali bindet, also nach Alkali durstet, was unzweifelhaft für die Azidität der Gewebe des Ulcuskranken spricht." Met evenveel recht zou men dit verschijnsel echter kunnen aanvoeren als bewijs dáárvoor, dat het organisme van den ulcuslijder zich kenmerkt door een onvermogen om alkali uit te scheiden, of door een grootere labiliteit van het zuurbasenevenwicht, naar analogie van de labiliteit, die zoovele andere functies der vagotonen kenmerkt.

Summa summarum ben ik dus van oordeel, dat Bálint niet het recht heeft de uitkomsten van zijn onderzoek naar de veranderingen, optredende in de urine na de injectie van bicarbonaat, te beschouwen als een voldoende bewijs voor het bestaan van een hyperhydrie in het weefsel van de ulcuslijders, en wel op de volgende gronden:

1. omdat uit de veranderingen in de ware en de titratie-aciditeit van de urine geen conclusies kunnen worden getrokken omtrent de hoeveelheid van het bicarbonaat, dat in het lichaam is achter gebleven, zoodat dus niet is aangetoond, dat in het lichaam van de ulcuslijders meer alkali wordt geretineerd, dan in dat van de normale contrôle-personen;
2. omdat blijkt, dat het verschijnsel van Bálint niet gebonden is aan de bloedhyperhydrie, hoewel beide op dezelfde oorzaak, de instelling van het ademcentrum op een zuurder niveau, zouden berusten;

3. omdat de toestand van het zuurbasenevenwicht, nadat dit door toediening van zuur ammoniumphosphaat of alkalische voeding is gewijzigd, waardoor het verschijnsel van Bálint wordt tevoorschijn geroepen of tot verdwijnen gebracht, niet op één lijn mag worden gesteld met den toestand, zooals hij dien bij ulcuslijders en normalen vindt;
4. omdat bij de digestie-proef zoowel als bij de alkalische voeding bij de ulcuslijders een gedrag wordt waargenomen van de pH van de urine, overeenkomend met het verschijnsel van Bálint, ondanks het feit, dat bij deze beide proeven de hoogere pH van het bloed verraadt, dat wel de alkali-reserve verhoogd is.

Ik zal in den loop van dit onderzoek trachten meer gegevens bijeen te brengen voor het beantwoorden van de vraag, of het verschijnsel van Bálint berust op een alkali-honger van het weefsel, dan wel of andere factoren daaraan geheel of gedeeltelijk debet zijn.

Allereerst echter zal het noodig zijn na te gaan, of inderdaad de waarneming van het verschijnsel van Bálint bij de ulcuslijders, integenstelling met de normalen, bevestiging vindt.

HOOFDSTUK III.

Onderzoek naar het voorkomen van het verschijnsel van Bálint bij ulcuslijders en normalen.

Voor het onderzoek naar het voorkomen van het verschijnsel van Bálint volgde ik grootendeels diens techniek. Het natriumbicarbonaat werd evenzoo ingespoten in een 8 % oplossing, intraveneus, in een hoeveelheid van 20 cM^3, ongeacht het lichaamsgewicht van den patient. De oplossing werd bereid in de apotheek van het Academisch Ziekenhuis, door droog gesteriliseerd bicarbonaat op te lossen in steriel gedestilleerd water. Bij een aldaar verrichte contrôle bleek de aldus verkregen oplossing de juiste pH te hebben, zoodat ook werkelijk slechts zuiver bicarbonaat werd ingespoten.

Zooals ik reeds in het vorige hoofdstuk opmerkte, is het bij een proef als deze niet mogelijk de hoeveelheid van het ingespoten bicarbonaat te bepalen, die door uitscheiding uit het lichaam wordt verwijderd. Tevens betoogde ik, dat dit ook niet noodig is, daar we het verband tusschen de bicarbonaat-injectie en de pH-toename in de urine heel anders kunnen leggen. Ik liep daarbij vooruit op de besprekingen in Hoofdstuk 4, waarin we zullen zien, dat de toename, die de alkali-reserve in eerste instantie door de injectie ondergaat, op zich zelf een reden is tot stijging van de pH van de urine, afgezien van de vraag, hoeveel alkali met de urine uit het lichaam wordt verwijderd. We kunnen dus volstaan met de bepaling van de pH in de urine, en het is niet noodig nuttelooze pogingen in het werk te stellen, de totale alkali-uitscheiding te meten. Ik zal dan ook bij het mededeelen van de resultaten van mijn onderzoek naar de ver-

anderingen, die in de urine optreden na de injectie van bicarbonaat, mij tot die van de pH beperken. Trouwens, bij zijn verdere experimenten deed ook Bálint dit.

Bálint ving de urine op onder paraffine, teneinde het ontwijken van koolzuur en het daardoor optreden van reactieverandering tegen te gaan. Endres[13]) constateerde evenwel, dat door lang staan de pH in steriele urine slechts weinig verandering ondergaat. Deze verklaart dit aan de hand van een berekening over den invloed van koolzuur-toevoeging aan een phosphaat mengsel. Brengt men namelijk in een mengsel van gelijke deelen n/10 primair en secundair phosphaat koolzuur tot een concentratie van n/100, dan verandert daardoor de pH slechts met 0.08. De verandering, die de pH van de urine ondergaat tengevolge van koolzuur afgifte aan de lucht, zou dus slechts gering zijn.

Beck en Lauber[16]) gingen den invloed na van koolzuurafgifte door de urine op de pH daarvan, en vonden, dat deze wel belangrijk was. Ze vingen de urine per katheter op onder paraffine, zoodat elk contact met de lucht werd vermeden. Ze bepaalden in deze urines de eigen koolzuurspanning, en vonden daarvoor zeer uiteenloopende waarden. In een atmosfeer van deze eigen koolzuurspanning werd vervolgens van deze urines de pH bepaald, zoodat uitkomsten werden verkregen, die geacht mogen worden overeen te stemmen met de waarde van de pH, die de urine in de blaas had. De koolzuurafgifte door de urine bleek de pH daarvan ten zeerste te beïnvloeden. Het bleek hun echter tevens, dat reeds gedurende de passage door de lucht, bij het urineeren in een van paraffine voorziene flesch, een groot deel van het koolzuur ontwijkt. Wanneer we deze blijkbaar door Bálint gevolgde methode toepassen bij het opvangen van de urine, verkrijgen we een product, dat al een belangrijk deel van het koolzuur heeft afgegeven, en dus, wat de pH betreft, niet meer als onveranderd mag worden beschouwd.

Toch zijn er twee belangrijke redenen om deze overigens voortreffelijke methode van Beck en Lauber niet toe te passen bij een onderzoek als het mijne. In de eerste plaats omdat alle gegevens omtrent de factoren in het organisme, welke de pH van de urine beheerschen, urines betreffen, die

zonder bizondere voorzorgen zijn opgevangen. En het is lang niet zeker, dat bij de werkwijze van Beck en Lauber het verband tusschen deze factoren en de pH van de urine onveranderd blijft. Daarop wijst vooral het door Mainzer[17]) aangetoonde verband tusschen de pH en het bicarbonaat-gehalte van de urine. Deze bepaalde bij een groot aantal urines, die zonder bizondere voorzorgen waren opgevangen, de pH en het bicarbonaat-gehalte, en vond daartusschen een wel niet streng mathematisch, doch niettemin zeer duidelijk uitgesproken parallelisme. Dat wil dus zeggen, dat de pH van urines, die zonder bizondere maatregelen tegen het ontwijken van koolzuur zijn opgevangen, grootendeels afhankelijk is van het bicarbonaat-gehalte daarvan. Volgens Ellinger[18]) is het gehalte aan bicarbonaat van de urine, evenals dat bij vele andere stoffen het geval is, afhankelijk van de concentratie daarvan in het bloedplasma, d.w.z. van de alkali-reserve daarvan. Het ligt voor de hand, dat er dus ook verband moet bestaan tusschen alkali-reserve van het bloed en de pH van die urines, welker pH afhankelijk is van het bicarbonaat-gehalte, d.w.z. van die urines, waaruit het koolzuur gelegenheid heeft gehad te ontwijken. Maar tevens blijkt daaruit, dat we ernstig rekening moeten houden met de mogelijkheid, dat bij nauwlettende voorzorgen tegen het ontwijken van het koolzuur deze overwegende invloed van het bicarbonaat op de pH van de urine, en daarmee het verband tusschen de alkali-reserve van het bloed en de urine-pH, niet of niet in die mate aanwezig zal zijn. Overigens blijkt uit de resultaten van Mainzer dat de pH van de urine ons wel degelijk een globalen indruk kan geven van het bicarbonaat-gehalte daarvan.

In de tweede plaats nam ik deze voorzorgen tegen het ontwijken van koolzuur ook niet, omdat Bálint het eveneens niet deed. En het is weer heel goed mogelijk, dat bij de normalen, onder deze bizondere omstandigheden nagegaan, de toename van de urine-pH na de bicarbonaat-injectie zou blijken niet of niet in die mate op te treden. Volgens Beck en Lauber zou het niet waarschijnlijk zijn, dat bij toepassing van hun werkmethode ooit een urine met een pH hooger dan 7.4 (die van het bloed) zou voorkomen. Zij zelf hebben dit tenminste nooit waargenomen. Wanneer bij een dergelijke pH een

belangrijk deel van het ingespoten bicarbonaat in de urine zou zijn terug te vinden, zou dit alleen mogelijk zijn, als deze tevens een hooge koolzuurspanning had. Juist bij deze proeven is het dus denkbaar, dat de urine-pH door koolzuurafgifte groote verandering ondergaat, die het verschijnsel van de pH-toename versterkt, of wel tevoorschijn roept.

Ook al terwille van de gelijkheid van de methode liet ik dus, evenals Bálint deed, zonder deze bizondere voorzorgen den patient zelf in een hooge wijdmondsche steriele flesch urineeren. Teneinde na te gaan, welke veranderingen daarna gedurende het staan aan de lucht in de urine optraden, deed ik eenige contrôle-proeven. Daartoe liet ik een tiental patienten urineeren in dezelfde soort flesschen, als ik bij al deze proeven gebruikte. De urine werd evenwel in twee porties opgevangen, en wel één in een flesch met, de andere in een flesch zonder paraffine. Deze urines liet ik, evenals bij mijn andere proeven, rustig staan van 's morgens tot 's middags, om daarna in beide porties de pH te bepalen. De volgende uitkomsten werden daarbij verkregen (tabel 11).

Naam	pH van urine met paraffine	pH van urine zonder paraffine	Verschil
Kl.	7,40	7,40	0
P.	7,20	7,20	0
J.	5,60	5,60	0
F. H.	7,30	7,20	— 0,10
B.	5,40	5,40	0
H.	6,80	6,80	0
Br.	5,40	5,40	0
K.	5,95	5,95	0
V.	6,20	6,20	0
Hu.	5,40	5,40	0

TABEL 11.

Zooals men ziet, blijkt gedurende het rustig staan in de hooge steriele flesschen de urine praktisch geen verandering in zijn pH te hebben ondergaan, onverschillig of ze zuur of

alkalisch was. Slechts bij één van de 10 bleek dit in geringe mate het geval te zijn (door koolzuur-opname?). Dit resultaat, overeenkomend met dat van Endres, wordt des te begrijpelijker, als we bedenken, dat bij rustig staan uit deze hooge flesschen het zware koolzuur slechts langzaam kan ontwijken.

Het bleek dus niet noodig de urine op te vangen in een van paraffine voorziene flesch. Ik heb deze paraffine dan ook achterwege gelaten, omdat ze de onaangename eigenschap heeft al het glaswerk met een laagje te bedekken. Vooral bij pipetten is dit paraffinelaagje hinderlijk, en laat het zich moeilijk verwijderen. De flesschen werden steriel gebruikt, om secundaire verandering van de pH door gisting te voorkomen. Waar de urine, nadat 's morgens de proef was uitgevoerd, rustig bleef staan tot 's middags, mogen we wel aannemen, dat dan, bij de uitvoering van de pH-bepaling, de voorwaarden van temperatuur gelijk waren. Op deze wijze werd mijns inziens een voldoende juist beeld verkregen van den actueelen zuurgraad, vooral waar het hier een vergelijking tusschen verschillende urines gold.

Voor de pH-bepaling gebruikte ik de methode van Michaëlis[19]) met de monochromatische indicatoren. In voorraad waren reeksen standaard-buizen met een bekende pH en voorzien van de gewone hoeveelheid van den passenden indicator. Als indicatoren werden de nitrophenolen gebruikt. De urine werd 4-voudig verdund met physiologische keukenzout-oplossing, zoodat de zoutconcentratie vrijwel steeds gelijk was. Aan 5 cM^3 van de aldus verdunde urine werd 0.83 cM^3 van den passenden indicator toegevoegd. Met behulp van den comparator van Walpole werd de gelijkgetinte buis uit de standaard-reeks met denzelfden indicator gezocht. Deze gaf dan direct de pH van de urine aan. De standaard-reeks vertoonde een interval van pH 0.2. Bij eenige oefening was het heel goed mogelijk in dit interval te interpoleeren, afgerond tot op $^1/_4$ daarvan. De nauwkeurigheid bedroeg aldus pH 0.05 tot 0.1, wat voor ons doel voldoende was. Waar het kleine verschillen betrof, werden de uitkomsten nog gecontroleerd door vergelijking van de beide porties urine onderling.

Het onderzoek werd verricht bij 25 ulcuslijders, bij wie de diagnose als vaststaand mocht worden beschouwd, op grond

van het Röntgenologisch onderzoek (nis, vlindervormige bulbus duodeni), of positieve bloedreactie in de faeces, haematemesis, of duidelijke melaena bij overigens typische bevindingen. Daarbij vermeed ik onder de ulcuslijders patienten op te nemen met veelvuldig braken (pylorus-stenose), daar het bekend is, dat daarbij storingen in de keukenzout- en bicarbonaathuishouding optreden, die den uitslag van de proef zouden

ULCUSLIJDERS.

No.	Naam	Diagnose	Urine-pH		Toename
			voor bic. inj.	na bic. inj.	
1	J. V.	Ulc. v.	7,65	7,45	— 0,20
2	Str.	Ulc. d.	6,80	6,95	+ 0,15
3	Gl.	Ulc. v.	7,50	7,65	+ 0,15
4	de V.	Ulc. v.	7,15	7,45	+ 0,30
5	L. W.	Ulc. v.	6,45	7,55	+ 1,10
6	Mej. H.	Ulc. v.	7,00	7,60	+ 0,60
7	Mej. J.	Ulc.	5,15	5,35	+ 0,20
8	Mej. v. d. W.	Ulc. d.	7,00	8,20	+ 1,20
9	J. M.	Ulc.	6,40	7,00	+ 0,60
10	M. D.	Ulc.	5,05	5,60	+ 0,55
11	Mej. W.	Ulc. d.	6,95	7,70	+ 0,75
12	Mej. R.	Ulc. d.	6,90	7,65	+ 0,75
13	Mej. Br.	Ulc.	7,55	7,70	+ 0,15
14	Bou.	Ulc. d.	7,00	6,90	— 0,10
15	Bon.	Ulc. d. en v.	7,25	7,20	— 0,05
16	Kr.	Ulc. d.	6,90	7,10	+ 0,20
17	Mej. H.	Ulc. d.	4,95	5,15	+ 0,20
18	S. J.	Ulc. d.	5,45	7,45	+ 2,00
19	v. d. P.	Ulc. d.	6,90	6,90	0
20	Bl.	Ulc.	7,75	7,90	+ 0,15
21	Ei.	Ulc. v.	5,95	6,55	+ 0,60
22	Bou.	Ulc. d.	6,85	7,65	+ 0,80
23	Had.	Ulc. v.	7,45	7,65	+ 0,20
24	Bo.	Ulc.	6,40	6,40	0
25	St.	Ulc. d. en v.	6,15	6,70	+ 0,55

TABEL 12.

kunnen beïnvloeden. Daarnaast werd de proef eveneens verricht bij 15 normalen in den zin van Bálint. Vooral heb ik vermeden onder deze normalen patienten op te nemen, die wel maagklachten hadden, doch bij wie geen ulcus kon worden aangetoond of kon worden uitgesloten, daar hier toch altijd de kans op een foutieve diagnose belangrijk is.

De resultaten van het onderzoek bij de ulcuspatienten zijn samengebracht in tabel 12, die van de normalen in tabel 13.

NORMALEN.

No.	Naam	Diagnose	Urine-pH		Toename
			voor bic. inj.	na bic. inj.	
26	R. de J.	Hysterie	6,50	6,90	+ 0,40
27	K. A.	Achloorhydrie	7,50	7,70	+ 0,20
28	J. V.	T.b.c. pulm.	6,90	7,50	+ 0,60
29	A. H.	Hysterie	7,45	7,65	+ 0,20
30	Str.	Chron. rheuma	7,05	7,20	+ 0,15
31	v. D.	T.b.c. pulm.	6,70	7,05	+ 0,35
32	J. K.	Bronchiectasie	5,50	6,30	+ 0,80
33	Mej. M.	Peritonitis chron.	5,40	6,55	+ 1,15
34	Mej. B.	Sec. anaemie	7,05	7,35	+ 0,30
35	Tr. B.	Hysterie	7,45	7,60	+ 0,15
36	Hu.	T.b.c. peritonitis	7,45	7,60	+ 0,15
37	J. H.	Vage buikklachten	5,80	6,45	+ 0,65
38	F. H.	Chron. sepsis	7,20	7,40	+ 0,20
39	H. M.	Asthenie	7,50	7,55	+ 0,05
40	Po.	Genezen pneumonie	7,50	7,55	+ 0,05

TABEL 13.

De nummering van de patienten in deze tabellen zal in de geheele publicatie worden volgehouden, zoodat deze steeds in alle tabellen zullen zijn te identificeeren.

Zooals men ziet, ontloopen beide groepen van patienten elkaar over het algemeen niet veel. De gemiddelde toename bedraagt bij de contrôle-patienten pH 0.36, bij de ulcuslijders pH 0.43, dus zelfs nog iets meer. Waar het hier echter gaat om een aetiologisch moment in een ziekte, hebben gemiddelden

slechts weinig waarde, te meer, waar het aantal onderzochte patienten betrekkelijk gering is.

Wel valt het echter op, dat bij de contrôle-personen steeds een toename van de urine-pH plaats heeft, al is deze toename soms gering. De rubriek ulcuslijders onderscheidt zich echter door het feit, dat daarin op de 25 er 3 zijn, bij wie de pH-toename negatief is, naast 2, waarbij ze = 0 is.

Maken we een indeeling in groepen, zooals Bálint deed, gebouwd op de aanvangswaarden van de urine-pH, dan krijgen we het volgende resultaat (tabel 14):

	NORMALEN.		ULCUSLIJDERS.	
	Aantal	Gem. pH-toename	Aantal	Gem. pH-toename
Groep 1 (pH < 6)	3	+ 0,87	5	+ 0,71
Groep 2 (pH6—7)	3	+ 0,45	13	+ 0,55
Groep 3 (pH > 7)	9	+ 0,16	7	+ 0,10

TABEL 14.

Het blijkt dan, dat binnen de afzonderlijke groepen mijn ulcuslijders in groep 1 en 3 ook gemiddeld een geringer toename van de urine-pH vertoonen dan de normalen. Slechts in groep 2 is dit niet het geval: het geringe aantal normalen in deze groep maakt echter het verschil van 0.10 onbelangrijk. Bij deze indeeling in groepen naderen dus mijn uitkomsten, ondanks de ongunstige gemiddelde waarden over het geheele aantal patienten, veel meer tot de resultaten van Bálint. Tevens vindt de meening van Bálint bevestiging, dat blijkbaar in zuurdere urine de pH-toename gemakkelijker tot stand komt dan in meer alkalische.

Verder blijkt, dat de verdeeling over deze groepen zeer ongelijk is: bij de contrôle-personen valt verreweg het grootste gedeelte in de derde groep, waarin de pH-toename moeilijker tot stand komt, terwijl het meerendeel van de ulcuslijders in de tweede groep thuis hoort. Het gevolg hiervan is, dat bij de groep der ulcuslijders een bizondere factor aanwezig is, die het tot stand komen van de pH-toename in de urine vergemakke-

lijkt. Hierdoor wordt de waarde van mijn gemiddelde cijfers nog geringer, zoodat we aan het feit, dat ze niet overeenstemmen met die van Bálint, niet te veel waarde mogen hechten.

Uit de gemiddelde aanvangswaarden van de urine-pH blijkt eenzelfde verschil tusschen beide rubrieken van patienten wat betreft de voorwaarden, waaronder de proeven werden verricht. Bij Bálint's onderzoek bedroeg de gemiddelde aanvangswaarde van de urine-pH van de ulcuslijders 5.95, van de contrôle-personen 5.83. Daarentegen is deze waarde bij mijn ulcuspatienten 6.66, bij mijn normalen 6.86. Zooals men ziet, bestaat hier een belangrijk verschil. Want terwijl de gemiddelde aanvangswaarde van de urine-pH bij Bálint's ulcuspatienten hooger lag dan bij de normalen, vertoont mijn reeks juist het omgekeerde beeld. Terwijl dus bij Bálint's onderzoek de voorwaarden voor het tot stand komen van een pH-toename in de urine bij de normalen gunstiger waren dan bij de ulcuslijders, is bij het mijne juist het tegendeel het geval. De gemiddelde waarden van de pH-toename in de urine, door Bálint en door mij gevonden, leenen zich dus slecht voor een vergelijking.

Verder valt het op, dat de door mij gevonden gemiddelde aanvangswaarden van de urine-pH over beide rubrieken op een veel hooger niveau liggen. Waar de mogelijkheid bestaat, dat dit het gevolg is van andere levensomstandigheden, andere voeding, daar is het denkbaar, dat ook tengevolge daarvan de uitkomsten uiteen kunnen loopen.

In 39 % (32 van de 82) van de ulcuslijders werd bij Bálint na de bicarbonaat-injectie de urine niet alkalischer. Bij de door mij onderzochte ulcuspatienten was dit in 5 van de 25 gevallen, d. i. 20 %, waar te nemen. In aanmerking genomen het vrij geringe aantal onderzochte patienten, mag men dit zeker wel als een voldoende overeenkomst beschouwen, te meer waar ik het bij de normalen niet één enkele keer waarnam. In zooverre kom ik dus, ongeacht het ongunstige gemiddelde van mijn uitkomsten, toch tot overeenstemming met Bálint's waarneming, n.l. dat onder de ulcuslijders er een aantal voorkomt, bij wie na de intraveneuse injectie van natriumbicarbonaat in de genoemde dosis de urine, in tegenstelling

met wat we bij normalen waarnemen, geen toename van de pH vertoont. *Dit feit, het voorkomen van het verschijnsel van Bálint bij ulcuslijders, in tegenstelling met andere patienten, vindt dus in mijn uitkomsten bevestiging.*

Uit de besprekingen in het vorige hoofdstuk volgt, dat aan de intraveneuse bicarbonaat-proef volgens Bálint niet de waarde mag worden toegekend van een alkali-balans, vooral niet, omdat de belangrijke alkali-uitscheiding langs den darm geheel aan onze waarneming ontsnapt. We hebben dus te maken met het bloote feit, dat bij de ulcuspatienten, althans een deel daarvan, de pH van de urine niet op de normale wijze verandert, zonder dat daaruit volgt, dat bij deze patienten meer alkali door het lichaam zou worden geretineerd.

Teneinde tot een inzicht te komen betreffende de oorzaak, die hieraan ten grondslag ligt, zal het allereerst noodig zijn na te gaan, van welke factoren in het lichaam de pH van de urine afhankelijk is, en hoe deze factoren door de bicarbonaat-injectie worden beïnvloed.

De volgende twee hoofdstukken zullen dus gewijd zijn aan de beantwoording van deze beide vragen:

1. van welke factoren in het organisme is de pH van de urine afhankelijk?
2. welken invloed heeft de bicarbonaat-injectie op het zuur-basenevenwicht?

HOOFDSTUK IV.

Over de vraag, van welke factoren in het organisme de pH van de urine afhankelijk is.

Ten einde een juiste verklaring te geven voor het optreden van het verschijnsel van Bálint bij ulcuslijders, is het, zooals we zagen, allereerst noodzakelijk, dat we ons er rekenschap van geven, van welke factoren in het lichaam de pH van de urine afhankelijk is.

Hasselbach[15]) zag bij zijn proeven met zure en alkalische voeding (met behulp van alkali-toediening per os), hoe de pH van de urine daarbij groote veranderingen onderging. Ze bewoog zich in dezelfde richting als de alveolaire koolzuurspanning. Veil[20]) en Endres[13]) maakten dagcurven van de urine-pH, en zagen daarbij eveneens, dat deze overdag parallel loopt met de alveolaire, dus ook met de arterieele koolzuurspanning. De arterieele koolzuurspanning is echter niet de primair variabele factor in het zuurbasenevenwicht, doch ze past zich aan de alkali-reserve van het bloed aan, waardoor de pH van het bloed nagenoeg constant wordt gehouden. Juister is het daarom ons zoo uit te drukken: de urine-pH loopt bij een normaal individu overdag parallel aan de alkali-reserve van het bloed. Ook E. Schmitz[21]) verkondigt in het Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie van Bethe en von Bergmann deze meening.

Fitz en van Slyke[22]) gingen de voorwaarden na voor de zuur-uitscheiding met de urine. Onder zuur-uitscheiding verstaan ze de hoeveelheid, waarmee de uitgescheiden zuren de fixe basen overtreffen, d.i. de titratie-aciditeit tenopzichte van phenolphthaleïne, vermeerderd met de hoeveelheid niet fixe

base, n.l. ammoniak, uitgedrukt in cM³ n/10 per L. Het bleek hun, dat de verhouding door Ambard vastgesteld tusschen de uitscheiding van chloor en ureum met de urine en hun concentratie in het bloed, ook van toepassing is op de zuur-uitscheiding met de urine en de alkali-reserve van het bloed-plasma. Uitgaande van een waarde van 80 vol % als maximum van de alkali-reserve, vonden ze langs empyrischen weg, dat uit de zuur-uitscheiding met de urine zich de alkali-reserve grosso modo laat berekenen, volgens de formule:

$$\text{alk.res.} = 80 - \sqrt{DVC},$$

waarin D de zuurwaarde der 24-uurs urine, C de zuurgraad in n/10 per L. beteekent. Het blijkt dus, dat de zuur-uitscheiding met de urine een functie is van de alkali-reserve. En al is de zuur-uitscheiding, of liever de zuurgraad van de urine, verkregen door titratie niet geheel op één lijn te stellen met de pH van de urine, zoodat deze waarden soms zelfs kunnen divergeeren, toch blijkt, dat in de overgroote meerderheid van de gevallen beide waarden zich in dezelfde richting bewegen.

Het blijkt dus, dat de alkali-reserve van het bloed een der factoren is, waarvan de urine-pH afhankelijk is. Uit de onderzoekingen van Veil[20]) en Endres[13]) blijkt, dat dit parallelisme zich handhaaft gedurende het geheele dag-gedeelte van het etmaal, waarbij de urine-pH de digestieve toppen van de alkali-reserve volgt. Gedurende den nacht evenwel, wordt dit parallelisme verbroken: we zien, hoe gedurende den slaap de alveolaire koolzuurspanning sterk stijgt, terwijl de urine-pH belangrijk afneemt, zoodat we van een nachtelijke acidurie mogen spreken. Het is natuurlijk niet mogelijk, gedurende den normalen slaap curven van de alkali-reserve te maken. Het is evenwel bekend, dat de alkali-reserve van het bloed in mindere mate toeneemt dan de alveolaire koolzuurspanning: het bloed wordt dus gedurende den nacht zuurder (Endres). Veil ziet in deze zuurdere bloedreactie gedurende den nacht de oorzaak van de nachtelijke acidurie. Hij neemt dus aan, dat de urine-pH tevens wordt beheerscht door de bloed-pH.

Voor dezen invloed van de bloed-pH op de reactie van de urine pleiten onderzoekingen van Davies en Haldane[23]). Deze vonden, dat door hyperventilatie de urine alkalischer

wordt, door koolzuur-inademing zuurder. Beide ingrepen veranderen niet direct de alkali-reserve, wel de pH van het bloed. Waar dus onder beider invloed de pH van de urine in dezelfde richting verandert als die van het bloed, maakt het den indruk, dat de reactie van het bloed een factor is, die de pH van de urine mede beheerscht. Deze beide proeven hebben echter dit gemeen, dat bij beide de regulatie van de bloed-pH door de ademhaling gestoord is, ja zelfs, dat het juist de ademhaling is, die de euhydrie verbreekt. Het is echter de vraag, of onder normale omstandigheden de invloed van de geringe wisselingen in de bloed-pH op de reactie van de urine zich zoozeer doet gelden. Zeker is deze invloed veel geringer, dan die van de alkali-reserve: we herinneren er slechts aan, hoe Hasselbach bij zijn voedingsproeven uiterste waarden van de urine-pH bereikte, gepaard met veranderingen in de alkalireserve, die zelfs pathologische waarden omvatten, terwijl de pH van het bloed nagenoeg constant bleef.

De vraag, hoe de verhouding is onder physiologische omstandigheden, kunnen we trachten te beantwoorden aan de hand van onderzoekingen van Jansen en Karbaum[24]), over de digestieve alkaliurie. Daar tijdens de digestie in het zuurbasenevenwicht wisselingen optreden, die zuiver physiologisch zijn, worden hierbij gegevens verkregen, die uitermate geschikt zijn om eenig licht te schaffen. Deze schrijvers onderzochten elk kwartier de urine-pH, zoodat deze dus werd bepaald in urine, geproduceerd vrijwel op hetzelfde oogenblik, waarop het bloed voor onderzoek werd afgenomen. In het totale bloed werd bepaald het koolzuurbindend vermogen bij 40 mM koolzuurdruk, en uit deze waarde en de alveolaire koolzuurspanning werd de pH van het bloed berekend. De resultaten, ontleend aan de publicatie van Jansen en Karbaum, vindt men in tabel 15 vereenigd. Het koolzuurbindend vermogen van het bloed wordt in hun tabellen voorgesteld door S.

We zien hier, hoe in alle drie gevallen de pH van de urine aanvankelijk verandert parallel aan S. In proef 1 en 2 loopt tevens de bloed-pH daaraan evenwijdig. Doch ten slotte treedt er een incongruentie op: de pH van de urine beantwoordt niet meer aan deze beide factoren van het bloed, doch divergeert in zure richting. We zien dus, hoe onder de physiologische

	S	Alveol. CO_2-sp.	Bloed-pH	Urine-pH
Proef 1	49,3	39,3	7,35	5,6
	52,8	40,7	7,36	6,2
	61,8	41	7,41	6
Proef 2	49,3	38,8	7,36	5,5
	57	40,6	7,39	6,5
	61,8	41	7,41	6,2
Proef 3	49,3	39,4	7,35	5,8
	50,3	40	7,35	5,85
	50,3	40	7,35	5,7

TABEL 15.

omstandigheden van de digestie de urine-pH niet zuiver parallel loopt aan het koolzuurbindend vermogen van het bloed, doch dat hieraan niet de bloed-pH debet is. Er moet hier dus nog een andere factor in het spel zijn.

Ook onder pathologische omstandigheden doet zich zoo nu en dan dit verschijnsel voor. Gollwitzer-Meier[25]) beschreef het eerst een geval van maagtetanie, waarbij, ondanks de alkalose, een zure urine-reactie bestond. Mainzer[26]) beschreef een dergelijke wanverhouding bij alkalose tengevolge van pylorusstenose. Ook ik zelf nam een geval waar bij een vrouw, die tengevolge van peritonitisch braken een chloorarmoede van het bloed met alkalose (alkali-reserve volgens van Slyke 76.9 vol. %) vertoonde, met aperte tetanie: hierbij was de pH in de verzamelde 24-uurs urine 4.2.

Gollwitzer-Meier sprak naar aanleiding van haar geval het vermoeden uit, dat we hier met een vagotoon verschijnsel te maken zouden hebben. Het staat nu wel vast, dat het autonome zenuwstelsel invloed uitoefent op de nierfunctie, ook wat betreft de pH van de urine. Oorspronkelijk werd deze meening door Cushny[27]) hardnekkig bestreden: alle veranderingen zouden berusten op verandering van de bloedcirculatie in de nier. Cushny grondt zijn meening op de waarneming, dat een getransplanteerde nier, die dus geheel van zijn zenuwverbindingen is losgemaakt, behoorlijk kan

functioneeren, al is ook de samenstelling van de urine iets veranderd. Dergelijke proeven werden verricht door Carrel en Guthrie[27]), hier te lande door Zaayer, die zijn proefdier, een hond, nog na jaren in volkomen gezonden staat behield, hoewel de andere nier was weggenomen. Dit bewijst, dat de nier dus zelfstandig kan functioneeren. Daarnaast is het echter heel goed denkbaar, dat het zenuwstelsel in deze functie reguleerend kan ingrijpen, zooals we dat o.a. ook kennen bij de hartswerking. Het bewijs, dat dit werkelijk het geval is, was moeilijk te leveren. Wel zagen Eckhard en Knoll[27]) bij eenzijdige transplantatie de urine veel alkalischer worden dan die van de contrôle-nier, doch er bestond tevens van den kant van de getransplanteerde nier een polyurie, en polyurie geeft alkalische urine. Ellinger en Rohde[27]) zijn er in geslaagd het bewijs te leveren, door o.a. aan te toonen, dat na totale zenuwdoorsnijding wel degelijk veranderingen in de partieele nierfuncties optreden: ze zagen de aciditeits-afname ook zonder noemenswaarde polyurie, zoodat deze niet de oorzaak kon zijn. Ellinger en Hirt[27]) toonden aan, dat de splanchnici minores de uitscheiding van water regelen, door beïnvloeding van de bloedcirculatie in de nier. De splanchnicus maior en de onderste grensstrengen beïnvloeden beide direct de urine-pH, in dien zin, dat ze antagonistisch werken. Het ingewikkelde verloop van de sympathicus-innervatie verklaart, waardoor vele onderzoekers tegenstrijdige resultaten verkregen.

De sympathicus-innervatie is nog beter toegankelijk voor experimenteel onderzoek dan de vagus-innervatie. De vagustak van de nier loopt via het ganglion coeliacum: de dorsale vagustak verzorgt beide nieren, terwijl er tusschen de takken voor links en rechts talrijke anastomosen zijn. Daardoor is het niet mogelijk bij het experiment met zekerheid de doorsnijding en de prikkeling zoodanig uit te voeren, dat slechts één nier getroffen wordt. Mauerhofer[27]) herhaalde een door Asher en Pearce verricht onderzoek, doch breidde dit uit tot de veranderingen in de urine-pH. De methode bestond hierin, dat als contrôle diende de andere nier, bij welke door penseelen met phenol de zenuwverzorging totaal onderbroken was. Daarnaast werd bij de andere nier alleen de splanchnicus door-

gesneden. Vervolgens werd de nervus vagus geprikkeld: deze prikkels konden dan natuurlijk slechts deze laatste nier bereiken. Bij deze wijze van onderzoek werden echter geen constante uitkomsten verkregen. Mauerhofer greep daarom naar een andere methode, die oorspronkelijk door Asher c.s. was verworpen, n.l. het indirecte onderzoek naar de vaguswerking, door het volgen van de veranderingen, optredend in de urine-pH na doorsnijding van den nervus vagus. Het bleek dan, dat de totaal van zenuwverzorging verstoken nier minder zure urine levert dan de normale: er is dus een factor uitgeschakeld, die de aciditeit van de urine doet toenemen. Werd alleen de vagus doorgesneden, dus slechts de sympathicus-innervatie intact gelaten, dan bleek de urine nog alkalischer te zijn dan bij totale zenuwonderbreking. Hieruit volgt dus, dat de nervus vagus de aciditeit van de urine beïnvloedt in dien zin, dat hij de H-ionenconcentratie doet toenemen.

De ingewikkelde anatomische verhoudingen hebben dus het onderzoek met directe electrische prikkeling van den nervus vagus ten zeerste bemoeilijkt. Ook bij de pharmacologische methode doen zich bezwaren voor, hierin bestaande, dat de meeste vagusprikkelende stoffen ook den sympathicus prikkelen. Een onderzoek van Veil en Heilmeyer[28]) over perifere digitaliswerking verschaft ons belangrijke gegevens over den invloed van pharmacologische vagusprikkeling op de nierfunctie. Ze stelden proefpersonen op een standaardkost, en spoten dagelijks intraveneus digitalis in. Het bleek, dat hierbij de dagcurve van de urine-pH de digestieve toppen verloor, dus vlakker werd, en in zure richting werd verschoven, terwijl afname van de alveolaire koolzuurspanning optrad. In zooverre leek het beloop dus het bekende parallelisme te vertoonen. Daarnaast bestond evenwel afname van de ammoniakwaarde, wat pleitte tegen een vermeerderde zuur-uitscheiding. Bij onderzoek van het bloed bleek, dat het koolzuurbindend vermogen was gestegen (b.v. van 59 tot 66.2 vol. %). Waar daarnaast de alveolaire koolzuurspanning was gedaald, bleek dus, dat ook de bloed-pH was toegenomen (van 7.44 tot 7.51, van 7.38 tot 7.48). Doch niettegenstaande verschuiving in de richting van een alkalose en een bloed-hypohydrie trad zuurdere urine op, in één geval zelfs tot een pH van 4.2. Veil

en Heilmeyer onderzochten ook andere orgaanfuncties, en zagen o.a. optreden een sterke toename van de zuurwaarden van het maagsap, zoowel nuchter als na proefontbijt. Daarnaast vertoonden Röntgenfoto's een overgang van den maagvorm naar de stierhoornmaag en in den darm een sterke haustreering, beide teekenen van een tonustoename. Verder traden veranderingen op in de bloedsuikerwaarden, niet zoo constant als de andere, waarbij de nuchterwaarde zelfs daalde tot 0.054. De perifere motorische zenuwen vertoonden een toename van de electrische prikkelbaarheid, waarbij waarden werden bereikt, zooals anders slechts bij tetanie worden waargenomen.

Veil en Heilmeyer halen proeven aan van Green en Peeler, die bij een schildpad den kop totaal van den romp scheidden, op de nervi vagi na, die dus de eenige verbinding vormden. Daarna doorstroomden ze den kop met digitalis, en zagen de typische bradycardie optreden, ja zelfs hartblok. Ze concludeerden dus, dat de digitalis o.a. ook aangrijpt op het vaguscentrum. Veil en Heilmeyer spreken de meening uit, dat de daling van de alveolaire koolzuurspanning eveneens berust op een centrale werking, n.l. op directe prikkeling van het ademcentrum door de digitalis, daarbij steunend op een uitspraak van Grosz. Het centrale punt in al deze digitalis-effecten zoeken ze in een veranderden prikkelingstoestand van den nervus vagus: de digitalis zou dus vagotoniseerend werken. Ze zou onder de vagotrope pharmaca een bizondere plaats innemen, doordat de werking minder heftig, doch langdurig is, zelfs nog na maanden zich zou doen gelden. Tevens zou ze vrij zijn van antagonistische bijwerkingen.

Veil en Heilmeyer zien dus bij hun onderzoekingen, naast andere uitingen van vagusprikkeling, een remming van de alkaliurie: d.w.z. optreden van zuurder urine, terwijl zoowel het koolzuurbindend vermogen als de pH van het bloed het tegengestelde zouden doen verwachten. De oorzaak van deze incongruentie meenen ze, naar analogie van de andere verschijnselen, te mogen zoeken in de prikkeling van den nervus vagus. Ze beroepen zich daarbij op de reeds medegedeelde onderzoekingen uit de school van Asher. Eén bizonderheid is er nog te vermelden, die hun opvatting grooten steun ver-

leent. Alle andere digitalis-effecten vertoonen een twee-phasisch beloop: na eenige dagen treedt de prikkeling terug, om voor een paralyseerenden invloed plaats te maken. Het ligt voor de hand hierin een toxisch verschijnsel door de cumulatieve werking te zien. Tegelijk met het optreden van deze tweede phase vervalt ook de remmende werking van alkaliurie: de digestieve toppen keeren terug, de pH rijst tot een hooger niveau. Dit pleit dus wel sterk voor de identiteit met den invloed van de digitalis op de andere orgaanfuncties, en het valt niet te ontkennen, dat het gemeenschappelijke centrum van al deze digitalis-effecten de nervus vagus is. Als pharmacologische pendant ondersteunen deze proeven zeker de meening van Mauerhofer over den invloed van den nervus vagus op de pH van de urine.

We zien dus als invloed, die de alkaliurie bevordert, de alkali-reserve, en mogelijk de bloed-pH. Daartegenover staat als antagonist de nervus vagus.

Wanneer we nu incongruenties zien optreden tusschen alkali-reserve en urine-pH, in den zin van een paradoxale aciduric, dan ligt het dus voor de hand de oorzaak daarvan te zoeken in een verhoogde vaguswerking. De beschreven pathologische gevallen betroffen alle patienten met maagtetanie, waarbij, naar we weten, een electrolyt-verschuiving in de verhouding Ca/K bestaat ten gunste van het K: en K is een vagusprikkel, heeft althans, zooals we later zullen zien, dezelfde werking als prikkeling van den nervus vagus.

HOOOFDSTUK V.

Bicarbonaat-injectie en Zuurbasenevenwicht.

Wanneer we een intraveneuse injectie van bicarbonaat toedienen, zal het bloed door zijn bufferwerking voorkomen, dat er een belangrijke verandering in de H-ionenconcentratie optreedt. Van de verschillende buffers van het bloed komt hiervoor praktisch slechts in aanmerking het haemoglobine. Tusschen het bicarbonaat van het plasma en het haemoglobine, dat als een zuur moet worden beschouwd, bestaat door middel van een wisselwerking een evenwicht, dat in zijn eindresultaat als volgt kan worden geformuleerd (B = base):

$$\text{B-Haemogl.} + H_2CO_3 \rightleftarrows \text{H-Haemogl.} + \text{B-}HCO_3$$

Door toename van het bicarbonaat-gehalte van het plasma wordt dit evenwicht naar links verschoven, zoodat vrij koolzuur ontstaat: de H-ionenconcentratie ondergaat dientengevolge slechts een geringe verandering. Het resultaat is dus een verhooging van de koolzuurspanning en van het bicarbonaat-gehalte (d.i. de alkali-reserve) van het bloed.

Bij de intraveneuse injectie van natriumbicarbonaat verhoogen we dus plotseling de alkali-reserve van het bloed. Zooals uit het voorgaande blijkt, is deze de belangrijkste der factoren, waarvan de pH van de urine afhankelijk is. Het is dus noodzakelijk, dat we ons afvragen, wat er verder met het ingespoten bicarbonaat gebeurt, en welke gevolgen deze ingreep voor het organisme met zich brengt.

Wanneer we 20 cM³ van een 8 % bicarbonaat-oplossing bij den mensch in het bloed brengen, beteekent dit, dat we de alkali-reserve van het plasma belangrijk verhoogen. Maximaal

kan deze toename van de alkali-reserve bij een mensch van 70 KG bedragen ± 10 vol. %.

Reimann en Reimann[29]) gaven bij honden intraveneuse infusies met natriumbicarbonaat (in grooter dosis), en zagen, dat het bicarbonaat-gehalte van het plasma daarbij aanmerkelijk stijgt, doch dat reeds gedurende de injectie de stijgende lijn, die graphisch het bicarbonaat-gehalte voorstelt, zich buigt. Daaruit volgt, dat een deel van het bicarbonaat reeds tijdens de infusie, dus zeer snel, de bloedbaan verlaat. Ten einde na te gaan, waar dit uit het bloed tredende bicarbonaat blijft, onderzochten Reimann en Sauter[30]) tegelijkertijd de lymphe uit den ductus thoracicus, verkregen uit de vena jugularis, waarvan alle aanvoerende takken waren onderbonden. Ze vonden dat het bicarbonaat-gehalte in de aldus verkregen lymphe vrijwel parallel loopt aan dat in het bloed. Het bleek dus, dat het ingespoten bicarbonaat zeer snel zich gelijk verdeelt over bloed en lymphe. Tot zoover worden deze proeven ook door Bálint geciteerd: hij vermeldt slechts den overgang in de lymphe. Bezien we echter de door Reimann en Sauter gegeven curven, dan blijkt, dat toch nog 1 uur na de infusie in het bloed een belangrijke verhooging van het bicarbonaat-gehalte bestaat, n.l. met ± 20 vol. % CO_2. Wanneer Bálint dus zegt, dat het feit, dat hij het bicarbonaat later niet meer in het bloed kon aantoonen, overeenstemt met de resultaten van Reimann en Sauter, dan is dit onjuist.

De vraag is dus, wat de gevolgen zijn van deze toename van de alkali-reserve, die bij onze proeven met hun geringer doseering wel niet zóó belangrijk zal zijn, maar toch in principe te verwachten is.

Het is een bekend paradoxaal verschijnsel in het dierexperiment, dat intraveneuse infusie van bicarbonaat aanleiding geeft tot het optreden van hyperpnoe, zooals die te verwachten zou zijn bij een hyperhydrie. Dit is de reden, dat aan deze bicarbonaat-infusies van verschillende zijden veel aandacht is besteed. Te meer is dit het geval, daar ze werden aangevoerd als argument tegen de respiratie-theorie van Winterstein, welke inhoudt, dat de respiratie wordt geregeld door de H-ionenconcentratie in het ademcentrum.

Gollwitzer—Meier[31]) gaf aan proefdieren intraveneuse infusies van bicarbonas natricus, en zag evenals andere onderzoekers het minutenvolumen van de ademhaling daarbij stijgen, zelfs tot het viervoudige. Ze bepaalde daarnaast in het arterieele bloed de koolzuurspanning en het totale koolzuurbindend vermogen. Ze zag, dat het laatste wel verhoogd bleef gedurende den duur van de proef (eenige minuten), doch dat daarnevens optrad een sterke verhooging van de arterieele koolzuurspanning: het gevolg was dus, dat de pH van het arterieele bloed lang niet in die mate steeg, als kon worden verwacht.

Deze hyperpnoe heb ik bij mijn patienten bij eenvoudige beschouwing nooit waargenomen, doch eerlijk gezegd moet ik bekennen, dat ik er ook nooit bizondere aandacht aan heb besteed. Het is echter heel wel te verwachten, dat een daarop gericht onderzoek ze wel aan het licht zou brengen.

We mogen ook bij onze lagere doseering verwachten, dat naast de alkali-reserve de arterieele koolzuurspanning toeneemt, zoodat het resultaat is, dat de bloed-pH slechts weinig stijgt. Dat wil echter niet zeggen, dat er biologisch geen ingrijpende verandering plaats heeft. Of we te maken hebben met een oplossing, bevattend 1 deel koolzuur op 20 deelen bicarbonaat, of 3 op 60, maakt wat betreft de pH geen verschil, biologisch echter wel. De oorzaak daarvan is o.a. hierin gelegen, dat in het levend organisme de permeabiliteit zich als een bizondere factor doet gelden. De permeabiliteit van wat we eenvoudigheidshalve de celmembraan zullen noemen, is namelijk voor beide stoffen zeer verschillend, en wel in dien zin, dat het ongedissocieerde koolzuur, dat in lipoieden sterk oplosbaar is, een heel bizondere plaats inneemt, doordat het dientengevolge zeer snel den celwand in beide richtingen kan passeeren. Lashmet[32]) toonde dit aan met behulp van erythrocyten. Hij bracht in twee van dergelijke oplossingen, de één van een concentratie van 1 deel koolzuur op 20 deelen bicarbonaat, de ander van 3 op 60, die met keukenzout isotonisch waren gemaakt, erythrocyten, en nam waar, dat deze in de sterkste oplossing, zelfs al werd deze nog iets alkalischer gemaakt, minder zuurstof opnamen, een teeken, dat hun reactie, blijkbaar door koolzuuropname, zuurder was.

De groote permeabiliteit van het koolzuur is dus de oorzaak, dat het zeer snel den celwand kan passeeren (veel sneller dan andere zuren). Door deze eigenschap onderscheidt het zich van $NaHCO_3$ en van basen in het algemeen. Deze eigenschap van het koolzuur komt nog te sterker tot uiting door zijn grootere diffusie-snelheid, zooals bleek uit een modelproef van Gesell. Op deze beide gronden verwachtte Gesell dan ook, dat de oorzaak van de paradoxale hyperpnoe na bicarbonaat-infusie gelegen zou zijn in deze bizondere permeabiliteitsverhoudingen van het koolzuur, welks spanning in het arterieele bloed immers na dezen ingreep belangrijk stijgt.

Gesell en Hertzmann [34]) deden een uitgebreid onderzoek naar wat er in het organisme geschiedt na intraveneuse injectie van bicarbonaat. Ter vergelijking gebruikten ze CO_2-inhalatie en intraveneuse injectie van Na_2CO_3. Als proefdieren namen ze honden.

Toediening van koolzuur gaf toename van den zuurgraad van arterieel en veneus bloed. Deze verandering trad in het arterieele bloed sneller en in grooteren omvang op dan in het veneuse, terwijl na het beëindigen van de toediening ook de aciditeitsafname in het laatste langzamer tot stand kwam. Dit wijst erop, dat de weefsels een bufferwerking uitoefenen: ze nemen n.l. koolzuur op, en geven het tenslotte, na het beeindigen van de proef, weer aan het bloed af. Met de pH-afname ging gepaard een toename van ventilatiegrootte en bloedsdruk.

Injectie van Na_2CO_3 gaf stijging van de pH in arterieel en veneus bloed, doch wederom in het veneuse bloed een langzamere verandering, zoowel aan het begin als aan het eind van de proef. Daar het Na weinig bewegelijk is, diende gedacht te worden aan de mogelijkheid, dat de blijkbaar ook hier bestaande bufferwerking van de weefsels eveneens door koolzuur-verplaatsing geschiedt, n.l. bij de injectie door afgifte van koolzuur door de weefsels, bij het beëindigen van de proef door opname daarvan. Deze meening vond bevestiging in het chemisch onderzoek van het cerebrospinaalvocht: bij het begin van den ingreep daalde het totale koolzuurgehalte daarvan. Hiermee ging gepaard afname van ventilatiegrootte en bloedsdruk.

Na injectie van $NaHCO_3$ trad een geheel ander beeld op: arterieel en veneus bloed werden beide alkalischer, doch in dezelfde mate, en vrijwel tegelijk. Dit wees dus op een geringer bufferwerking door de weefsels: hier bleek dus geen neiging van het weefsel alkalisch te worden, zelfs wees de toename van de ventilatiegrootte en de bloedsdruk op het tegendeel.

Ten einde de verandering in de pH van het weefsel te onderzoeken maakten ze ook curven van de pH, opgenomen met een electrode tusschen de vezels van de musculus sartorius. Bij CO_2-inhalatie zagen ze een verandering in zure richting, bij de intraveneuse injectie van Na_2CO_3 in alkalische. Doch bij infusie van $NaHCO_3$ trad een verschuiving van de pH op in zure richting. Deze resultaten kwamen dus overeen met wat verwacht werd. De oorzaak van dit bizondere gedrag werd gezocht in de relatieve impermeabiliteit van de levende membraan voor basen.

Teneinde deze impermeabiliteit van de membraan na te gaan, werd bij de proefdieren tevens de pH in het cerebrospinaalvocht geregistreerd. Bij inhalatie van koolzuur werd het zuurder, onder toename van ventilatiegrootte en bloedsdruk, bij intraveneuse injectie van Na_2CO_3 alkalischer onder afname van deze beide waarden. Bij intraveneuse injectie van $NaHCO_3$ daarentegen zagen ze toename van de aciditeit van het cerebrospinaalvocht, gepaard met toename van ventilatiegrootte en bloedsdruk. Deze aciditeitstoename bleef geruimen tijd bestaan, naast de bloedhypohydrie. Dit wees op een groote mate van impermeabiliteit van de betreffende membraan voor de base. Slechts na zeer langen tijd, door „abuse", of na beschadiging door zuurstofgebrek of toediening van cyaannatrium werd het cerebrospinaalvocht alkalischer, en traden tevens afname van ventilatiegrootte en bloedsdruk op: dan bleek het totale koolzuurgehalte van het cerebrospinaalvocht toe te nemen, wat wees op een abnormale permeabiliteit.

Een belangrijk argument voor de opvatting, dat de impermeabiliteit van de levende membraan voor basen hieraan debet is, wordt gegeven door de waarneming, dat na de toediening van Na_2CO_3, na een aanvankelijke afname, ventilatiegrootte en bloedsdruk beide toenamen onder zuur worden van het cerebrospinaalvocht. Dit geschiedde, als door CO_2-

afgifte door de weefsels het Na_2CO_3 was omgezet in $NaHCO_3$: dan trad het zuivere bicarbonaat-effect te voorschijn. Dus had de base het cerebrospinaal vocht niet bereikt.

Natuurlijk vindt Gesell zich niet gerechtigd, zonder meer aan te nemen, dat de membraan, die zich bevindt tusschen bloed en ademcentrum dezelfde eigenschappen heeft als die tusschen bloed en cerebrospinaalvocht. Doch het feit, dat de respiratie-verandering steeds overeenkomt met de reactie-verschuiving in het cerebrospinaal vocht, pleit daar wel voor.

Collip [35]) spoot intralumbaal bicarbonaat in, en zag eveneens hyperpnoe optreden. Dit pleit echter niet tegen de juistheid van de opvattingen van Gesell, daar deze immers zelf ook niet de reactie in het ademcentrum identificeert met die van het cerebrospinaal vocht. Slechts volgt hieruit, dat de wisselwerking tusschen ademcentrum en cerebrospinaalvocht aan dezelfde wetten is onderworpen, als die tusschen bloed en ademcentrum. Het pleit dus voor de algemeenheid van het principe, door Gesell aangetoond.

Uitgaande van de relatieve impermeabiliteit van de levende membraan voor basen zijn de resultaten van Gesell en Hertzmann ook theoretisch goed te verklaren. Zooals we zagen, is de diffusie-snelheid van het ongedissocieerde koolzuur veel grooter dan die van het bicarbonaat. Dit kan echter niet de eenige oorzaak zijn van het optreden van de paradoxale zure reactie van het cerebrospinaal vocht. Immers na zuurstofgebrek of toediening van cyaannatrium werd het plotseling alkalischer. Er moet dus nog een andere, een vitale factor zijn: de impermeabiliteit van de „barrière hématoencéphalique". Daar blijkbaar ook ander weefsel, zooals blijkt uit de proef met den musculus sartorius, op dezelfde wijze op de bicarbonaat-injectie reageert, moet de oorzaak dus een algemeener karakter hebben, en niet slechts deze barrière gelden. Deze oorzaak is, dat in tegenstelling met het koolzuur, dat door zijn groote oplosbaarheid in lipoieden in staat is snel den celwand te passeeren, het bicarbonaat, evenals alle zouten, volkomen of betrekkelijk impermeabel is. Bij de injectie van bicarbonaat neemt, zooals we zagen, de arterieele koolzuurspanning toe, d.w.z. stijgt het koolzuurgehalte van het bloedplasma, terwijl door het hoogere bicarbonaat-gehalte de dissociatie van het

koolzuur wordt teruggedrongen. Het gevolg is dus, dat het gehalte aan ongedissocieerd koolzuur in het plasma toeneemt, zoodat het verval daarvan van weefsel naar bloed geringer wordt, zelfs kan worden omgekeerd, met als resultaat belemmerde afvoer van koolzuur uit de weefsels naar het bloed, c.q. omkeering van de diffusierichting, dus: weefselhyperhydrie door koolzuurstuwing.

De duur van de paradoxale hyperhydrie van het cerebrospinaalvocht bedroeg bij de proeven van Gesell meer dan 10 minuten. Bij vergrooting van de dosis duurde deze echter korter, mogelijk door alkali-uitscheiding met de urine, of wel door diffusie van het bicarbonaat, dus uittreden naar de weefsels. Bij onze geringere dosis zal waarschijnlijk de duur dus wel langer zijn. Bálint zag 10 tot 30 minuten na de bicarbonaatinjectie het bloed alkalischer worden: de eenige verklaring, die daarvoor kan worden gegeven, is, dat dan het effect van de paradoxale hyperpnoe zich doet gelden. Na 1 uur was de pH van het bloed weer tot den norm teruggekeerd. Hier is dus de evenwichtsverstoring blijkbaar van langen duur geweest.

Het groote belang van de onderzoekingen van Gesell en Hertzmann is hierin gelegen, dat ze aantoonen, hoe gedurende een belangrijk deel van den tijdsduur van de proef volgens Bálint het $NaHCO_3$, dat we inspoten, zelve niet noemenswaard in wisselwerking treedt met de weefsels, ja zelfs aanleiding geeft tot het optreden van weefselhyperhydrie. Een bufferende werking van de weefsels kon niet worden aangetoond.

De impermeabiliteit van het $NaHCO_3$, van basen in het algemeen, is echter slechts relatief, wordt ook door Gesell als zoodanig beschouwd. De erythrocyten hebben een zuivere zuur-permeabiliteit, en Hamburger en v. d. Schroeff[33]) toonden hetzelfde aan voor leucocyten en lymphkliercellen. Van Slyke en Cullen[36] spreken de meening uit, dat de ionen-uitwisseling tusschen bloed en weefsel in het algemeen volgens dit principe, dus door zuur verplaatsing geschiedt. De proeven van Gesell en Hertzmann pleiten hier wel voor.

Haggard en Henderson[37]) zagen bij inhalatie van koolzuur de alkali-reserve stijgen, welke stijging te snel plaats

vond, om enkel op zuuruitscheiding door de nieren te kunnen berusten. Op grond hiervan nemen zij aan, dat er alkalitransport van de weefsels naar het bloed heeft plaats gehad. Palmer en van Slyke [38]) zagen, dat het opgenomen bicarbonaat zich gelijkelijk over bloed- en weefselvocht verdeelt: ze vonden, dat de toename van het bicarbonaat-gehalte van het bloed overeenkwam met die, berekend op het totale vochtgehalte van het lichaam (0.7 maal het lichaamsgewicht). Reimann en Reimann [29]) bevestigden deze uitkomsten voor bicarbonaat-toediening per os. Collip en Backus [38]) vonden, dat het bicarbonaat-gehalte van lymphe en cerebrospinaalvocht parallel gaat aan dat van het bloed, doch dat er herhaaldelijk eenige uren mee gemoeid zijn, voordat dit evenwicht is bereikt. Dit blijkt ook uit de proeven van Reimann en Sauter [30]). In de curven, die het beloop van het bicarbonaat-gehalte in bloedplasma en lymphe weergeven, blijken beide waarden na de bicarbonaat-injectie zeer snel te stijgen. In de figuren is tevens aangebracht de lijn, die het niveau voorstelt waartoe beide zouden moeten stijgen volgens de berekening op het totale vochtgehalte van het organisme, zooals Palmer en Van Slyke dit deden. Uit hun curven blijkt, dat het bij den hond gemiddeld ± één uur duurt, voor het bicarbonaatgehalte van bloedplasma en lymphe, na hun aanvankelijk zeer sterke stijging, tot dit niveau zijn gedaald. Wanneer we verder bedenken, dat gedurende dit uur reeds een belangrijk deel van het ingespoten alkali door uitscheiding het lichaam kan hebben verlaten, dus de daling van de alkali-reserve niet geheel op rekening komt van de wisselwerking met de weefsels, dan volgt daaruit, dat het dus minstens een uur, en waarschijnlijk langer heeft geduurd, voordat na de intraveneuse injectie van bicarbonas natricus het alkali-evenwicht tusschen bloed en weefsel was hersteld. Davis, Haldane en Kennaway [39]) toonden aan, dat bij den hond bij hyperventilatie een compensatoire alkali-uittreding uit het bloed plaats heeft. Gollwitzer—Meier en Meier [39]) echter vonden, dat dit bij den mensch niet het geval is: bij den hond komt dus het alkali-transport gemakkelijker tot stand dan bij den mensch.

Toch is er wel reden aan te nemen, dat ook bij den mensch alkali-transport plaats heeft. Von Pannewitz [40]) bestu-

deerde den invloed van de Röntgenbestraling op het zuur-basenevenwicht. Hij vond, dat daarna een geringe hypohydrie optrad. De belangrijkste verandering echter was de alkalose, die optrad na een aanvankelijke daling van de alkali-reserve. Daar in vitro bestraald serum zuur werd, hield von Pannewitz de aanvankelijke daling voor een direct gevolg van de beïnvloeding van de bloed-eiwitten door de bestraling: ze bedroeg gemiddeld 6 vol. %. De latere stijging evenwel, welke in 2 tot 5 uur werd bereikt, bedroeg bij bestraling van het abdomen gemiddeld 15 vol. % boven het oorspronkelijk niveau. We moeten dus wel aannemen, dat hier ook bij den mensch alkali-transport van weefsel naar bloed heeft plaats gehad, wat in overeenstemming is met de meening van Haggard en Henderson. Waar de verdeeling van het bicarbonaat over bloed en extracellulair weefselvocht blijkbaar steeds gelijk is, daar is het dus niet waarschijnlijk, dat dit alkali van het laatste afkomstig is, doch moet het wel aan de weefselcellen zijn ontleend. Wanneer het lichaam dus in staat blijkt alkali uit de weefsels naar het bloed te transporteeren, dan moet het ook in staat zijn de voorraden in het weefsel aan te vullen, dus omgekeerd alkali uit het bloed naar de weefsels te verplaatsen. Ook hier bij de Röntgenbestraling waren echter met dit transport eenige uren gemoeid.

Naast dit alkali-transport staat nog de mogelijkheid van een verplaatsing van fixe zuren uit de weefsels naar het bloed, die afname van de door onzen ingreep verhoogde alkali-reserve zou kunnen veroorzaken. Hoe het ook zij, we moeten er rekening mee houden, dat het door onze injectie verhoogde bicarbonaatgehalte van het bloedplasma zal gaan afnemen, hetzij dus door alkali-transport naar, hetzij door zuurafgifte door de weefsels, hetzij door beide.

Gesell[34]) zag bij zijn proeven, hoe de barrière hémato-encéphalique bij grootere doses bicarbonaat spoediger werd doorbroken. De snelheid van het bicarbonaat-transport naar het weefsel is dus afhankelijk van het bicarbonaat-verval van bloed naar weefsel. Wanneer dus bij de ulcuspatienten, zooals Bàlint zich dat voorstelt, in het weefsel een alkali-aviditeit zou bestaan, die bij zijn proef de oorzaak zou zijn van het retineeren van het ingespoten alkali in de weefsels, dan komt

dat op hetzelfde neer, alsof het alkali-verval hier grooter zou zijn dan bij normalen. Het resultaat zou dus moeten zijn, een sneller alkali-transport van het bloed naar de weefsels. Dit moeten we dus kunnen aantoonen als een sneller daling van de alkali-reserve na de injectie.

We zagen, hoe de veranderingen in de aciditeit van de urine ons geen recht gaven tot conclusies omtrent de hoeveelheid in het lichaam geretineerd alkali. Het liet zich aanzien, dat het volgen van de alkali-reserve in het bloed ons juister gegevens zou kunnen verschaffen omtrent de alkali-aviditeit van de weefsels. Vooral zal het daarbij van belang zijn op twee punten onze aandacht te richten, n.l.:

1. of bij de ulcuslijders *in het algemeen* een alkali-aviditeit van de weefsels zich verraadt door het feit, dat het ingespoten bicarbonaat sneller uit het bloed verdwijnt, de alkali-reserve dus spoediger tot het uitgangspunt terugkeert dan bij normalen;
2. of bij die ulcuslijders *in het bizonder,* die het verschijnsel van B á l i n t vertoonen, het uitblijven van de pH-toename in de urine het gevolg blijkt te zijn van een snel tot den norm terugkeeren van de alkali-reserve.

Er blijft nog één conclusie te vermelden, volgende uit de in dit hoofdstuk gevoerde besprekingen, welke voor ons verder werk van groot belang zal blijken te zijn. We zagen, hoe na de bicarbonaat-injectie aanvankelijk een koolzuurophooping in de weefsels optreedt, een weefselhyperhydrie, naast een geringe bloedhypohydrie. Het gevolg daarvan moet zijn het optreden van een hyperpneu, zooals die in het dierexperiment geregeld kan worden waargenomen. Het gevolg van deze hyperpneu moet zijn, dat door de hyperventilatie de koolzuurspanning zoowel in bloed als in ademcentrum daalt. Deze hyperpneu zal eindigen, als door den terugkeer tot de normale pH in het ademcentrum de oorzaak daarvoor heeft opgehouden te bestaan. Daar echter het alkali zeer langzaam wordt uitgewisseld tusschen bloed en weefsel, zal dus deze normale pH in het ademcentrum zijn bereikt bij een koolzuurspanning, die overeenkomt met de toestand in het ademcentrum, wat de alkalische substanties daar ter plaatse betreft, en die dus voor de nog hooge alkali-reserve van het bloed relatief te laag is. Dit be-

teekent, dat er een bloedhypohydrie optreedt, zooals ook door Bálint werd gevonden. Terwijl dus gewoonlijk de pH van het bloed wordt gehandhaafd, onafhankelijk van de alkalireserve, onderscheiden alle toestanden, die gepaard gaan met een plotselinge toename van de alkali-reserve, zich ontwikkelend in een tijdsbestek korter dan noodig is voor het alkalitransport naar de weefsels, zich door de eigenschap, dat ze een afname van de H-ionenconcentratie in het bloed veroorzaken. Dit zal dus het geval zijn, onverschillig of de oorzaak van de plotselinge stijging van de alkali-reserve is gelegen in een intraveneuse bicarbonaat-toediening, dan wel in een perorale, of wel in de zoutzuursecretie door de maag, mits deze toename maar snel genoeg tot stand komt. Bij de zoutzuursecretie kan deze pH-toename in het bloed geregeld worden waargenomen. Als tenslotte door het alkali-transport het alkali-evenwicht tusschen bloed en weefsel is hersteld, zal dus de koolzuurspanning, waarbij de pH van het ademcentrum normaal is, tevens weer zich zoodanig verhouden tot de alkali-reserve van het bloed, dat ook hier weer de H-ionenconcentratie tot het uitgangspunt is teruggekeerd.

In de wisselwerking tusschen bloed en weefsel bij de bicarbonaat-injectie volgens Bálint moeten we dus drie verschillende phasen onderscheiden, en wel:

1. die van de weefselhyperhydrie, durende — blijkens den door Bálint gevonden tijd, noodig voor het langzaam optreden der alkalische bloed-reactie — 10 tot 30 min.
2. die van de bloedhypohydrie, optredend, doordat door de hyperventilatie de koolzuurspanning daalt tot een waarde, waarbij in het ademcentrum en het weefsel in het algemeen de pH tot den norm is teruggekeerd.
3. de phase van het hersteld evenwicht tusschen bloed- en weefsel-pH, tengevolge van het herstel van het alkali-evenwicht, welke toestand blijkbaar, volgens wat Bálint's bevinding omtrent den duur van de bloedhypohydrie doet verwachten, ongeveer in één uur zal worden bereikt.

Het spreekt van zelf, dat deze drie phasen niet scherp van elkaar zijn gescheiden, doch geleidelijk in elkaar overgaan.

Waar Bálint zijn verschijnsel eveneens zag optreden bij

de intraveneuse injectie van secundair phosphaat, is het van belang er op te wijzen, dat Gollwitzer—Meier[31]) ook hierbij de paradoxale hyperpneu waarnam. We moeten dus aannemen, dat ook hier aanvankelijk een weefselhyperhydrie optreedt, met al de gevolgen daarvan, dus ook de secundaire bloedhypohydrie. Al het besprokene voor de bicarbonaatinjectie zal dus mutatis mutandis eveneens moeten gelden voor de injectie van secundair phosphaat, die toch ook, door de wisselwerking tusschen phosphaat en bicarbonaat volgens het principe

$$NaHCO_3 + NaH_2PO_4 \rightleftarrows H_2CO_3 + Na_2HPO_4,$$

een plotselinge verhooging van de alkali-reserve veroorzaakt.

Bij de langzaam optredende veranderingen in de alkalireserve zal voldoende tijd aanwezig zijn voor het handhaven van het alkali-evenwicht, zal dus slechts phase 3 aanwezig zijn. Bij de acuut optredende wisselingen, vooral wanneer het aangrijpingspunt gelegen is in het bloed, overweegt aanvankelijk phase 1, vervolgens phase 2, terwijl pas veel later phase 3 zal zijn bereikt. En onder acute veranderingen in de alkali-huishouding moeten we dus verstaan al die veranderingen, die binnen korteren tijd tot stand komen, dan noodig is voor het herstel van het alkali-evenwicht. Hieronder vallen dus ook de veranderingen, optredende als gevolg van bicarbonaattoediening per os en van de digestieve zoutzuursecretie in de maag. Dit geldt niet slechts voor de plotselinge toename van de alkali-reserve, doch ook mutatis mutandis voor de plotselinge daling daarvan, o.a. bij de spierarbeid. In dit verschil in snelheid van transport van koolzuur en alkali moeten we dan ook de oorzaak zoeken voor het optreden van de tijdelijke schommelingen van de bloed-pH bij allerlei physiologische gebeurtenissen.

HOOFDSTUK VI.

Het verschijnsel van Bálint en de alkali-reserve van het bloedplasma.

Bij het volgen van het ingespoten alkali in het bloed, staan we voor de keus, daarvoor te gebruiken de alkali-reserve van het plasma of die van het geheele bloed. Bij die injectie brengen we het bicarbonaat in het bloedplasma. Ons doel is na te gaan, in welke mate dit bicarbonaat door wisselwerking met de lichaamscellen, hetzij door alkali-, hetzij door zuur-uitwisseling, hetzij door beide, weder uit het bloed-plasma verdwijnt. Onder de lichaamscellen moeten we ook de cellen van het bloed rekenen. Bij proeven als de onze is het daarom juister, het onderzoek te verrichten tenopzichte van de alkali-reserve, d.w.z. het bicarbonaat-gehalte, van het bloedplasma.

Ik deed deze bepalingen volgens de volumimetrische methode van Van Slyke. Het bloed werd, zonder stuwing, met behulp van een spuit uit de armvene ontnomen, en terstond onder paraffine gebracht in een centrifugebuis, voorzien van gepoederd natrium-oxalaat, dat door voorzichtig roeren met een glasstaaf met het bloed werd gemengd. Dadelijk werd dit oxalaatbloed gecentrifugeerd, en het plasma met een pipet afgezogen. Bij de bepaling bracht ik het plasma in evenwicht met mijn eigen alveolairlucht. De bepalingen werden steeds alle op het eind van de proef verricht, vlak na elkaar, teneinde verschillen door verandering van mijn alveolaire koolzuurspanning, b.v. door de digestie, te vermijden. In aansluiting aan de eerste bloedafname werd door dezelfde naald het bicarbonaat ingespoten, teneinde zoo weinig mogelijk pijnprikkels te geven.

Als tijdstip voor de tweede bloedafname koos ik één uur na

de injectie, d. w. z. het midden van het tweede gedeelte van de proef. Tevens werd als gewoonlijk de urine opgevangen, waarin de pH-bepalingen werden verricht. Ideaal ware het geweest, de bepalingen van de alkali-reserve vaker en met korter tusschenpoozen te verrichten, doch dit was voor de patienten te bezwaarlijk. De bepaling van de alkali-reserve werd zooveel mogelijk in duplo uitgevoerd.

Daar we met de methode van Van Slyke de hoeveelheid gebonden koolzuur bepalen, is dus de gevonden waarde direct als maat voor het in het plasma aanwezige bicarbonaat te gebruiken.

De uitkomsten van dit onderzoek, uitgedrukt in vol. %, zijn samengevat in Tabel 16, zoowel wat betreft de ulcuslijders, als de normale contrôle-personen.

Bij het beschouwen van de uitkomsten van mijn dubbelbepalingen blijkt, dat de nauwkeurigheid bedraagt 1 à 2 vol. %, wat goed overeenstemt met hetgeen algemeen wordt aangenomen (dit beteekent bij het aflezen van het apparaat een verschil van 0.01 à 0.02 cM^3 koolzuurgas). Een enkel geval vertoont een grooter verschil, n.l. patient 24 (Bo). Bij de uitvoering van de bepaling werd steeds nauwlettend toegezien, vooral bij het kantelen van het apparaat, of geen gasbelletjes zichtbaar waren, die lekkage van de kranen verrieden. Veel te hooge uitkomsten werden dus zeker niet verkregen, hoewel het niet uitgesloten is, dat door uiterst geringe lekkage, zich nog niet verradend door zichtbare gasbelletjes, wel eens een weinig te hooge waarde werd gevonden. Daar staat tegenover, dat er andere bronnen van fouten zijn, zooals onvolledig verzadigen met het koolzuur van de alveolairlucht, koolzuurverlies bij het overbrengen van het plasma uit den schei-trechter naar het apparaat, onvolledig uitdrijven van het gas aan het slot van de bepaling, die de mogelijkheid van te lage waarden meebrengen. Waar dus naar beide kanten geringe fouten kunnen zijn gemaakt, daar meen ik de waarheid het dichtst te benaderen, door van mijn dubbelbepalingen het gemiddelde te nemen. De fout, die op deze wijze wordt gemaakt, is voor beide groepen patienten gelijk, en in elk geval geen voldoende verklaring voor het groote verschil, dat ik zoowel tusschen de afzonderlijke patienten als tusschen de beide groepen waarneem.

ULCUSLIJDERS.

No.	Naam	Alk. Res. v. bic. inj.		Alk. Res. na bic. inj.		Toename Alk. Res.	Toename van urine-pH
		Afz. bep.	Gemiddeld	Afz. bep.	Gemiddeld		
11	Mej. W.	76,7 74,8	75,8	59,5 61,4	60,5	— 15,3	+ 0,75 (6.95—7.70)
12	Mej. R.	48,1 49	48,5	54,8 52,8	53,8	+ 5,3	+ 0,75 (6.90—7.65)
17	Mej. H.	55,7 55,7	55,7	58,6 57,6	58,1	+ 2,4	+ 0,20 (4.95—5.15)
18	S. J.	55,2 57,6	56,4	59,5 58,6	59	+ 2,6	+ 2,— (5.45—7.45)
19	v. d. P.	59,5 59,5	59,5	65,8 —	(65,8)	+ 6,3	0 (6.90—6.90)
20	Bl.	63,3 63,3	63,3	63,3 63,3	63,3	0	+ 0,15 (7.75—7.90)
21	Ei.	55,7 53,8	54,8	55,7 57,6	56,7	+ 1,9	+ 0,60 (5.95—6.55)
24	Bo.	50 50	50	50 53,8	51,9	+ 1,9	0 (6.40—6.40)
25	St.	57,6 55,7	56,7	67,2 67,2	67,2	+ 10,5	+ 0,55 (6.15—6.70)

NORMALEN.

36	Hu.	62,4	(62,4)	60,5	(60,5)	— 1,9	+ 0,15 (7.45 – 7.60)
37	J. H.	57,6	(57,6)	58,6 60,5	59,5	+ 1,9	+ 0,65 (5.80—6.45)
38	F. H.	51,9 50	51	54,8 53,8	54,3	+ 3,3	+ 0,20 (7.20—7.40)
39	H. M.	58,6 60,5	59,5	58,6 58,6	58,6	— 0,9	+ 0,05 (7.50—7.55)
40	Po.	61,4	(61,4)	61,4	(61,4)	0	+ 0,05 (7.50—7.55)

Tabel 16.

Beschouwen we de verkregen uitkomsten, dan zien we bij een deel van de patienten na één uur nog een belangrijke verhooging van de alkali-reserve, vergeleken bij de waarde daarvan vóór de injectie. Bij andere patienten echter blijkt deze ongeveer tot de aanvangswaarde te zijn teruggekeerd; wat dus zou overeenstemmen met de bevinding van Bálint. Dit wil echter nog niet zeggen, dat bij deze laatsten het ingespoten bicarbonaat geheel uit het bloed zou zijn verdwenen. We kunnen volgens Van Slyke en Palmers de theoretische toename berekenen, die de alkali-reserve zou vertoonen bij gelijkmatige verdeeling van het ingespoten bicarbonaat over het totale lichaamsvocht (70 % van het lichaamsgewicht). Bij een lichaamsgewicht van 70 KG zou onze dosis van 1.6 gr., als het alkali-evenwicht is bereikt, een toename van de alkali-reserve doen verwachten van 0.6 vol. %, wat dus aanmerkelijk onder de foutgrens ligt. De blijvende verhooging van de alkali-reserve na de injectie zou dus in het gunstigste geval, d.w.z. als er geen afname door alkali-uitscheiding plaats had, nog te gering zijn, om met zekerheid te kunnen worden aangetoond. Wanneer we dus waarnemen, dat de alkali-reserve ongeveer tot haar aanvangswaarde is teruggekeerd, dan wil dit zeggen, dat vrijwel evenwicht is bereikt in de verdeeling van het bicarbonaat over bloed en weefsel. Bij 5 van de door mij onderzochte 9 ulcuslijders is de toename, gevonden na één uur, belangrijk grooter, terwijl dit bij één van de 5 normalen het geval is. Het maakt dus den indruk, alsof bij een deel der patienten na één uur nog geen evenwicht is bereikt in de verdeeling van het bicarbonaat over het lichaamsvocht. En het is opvallend, hoe vooral de ulcuslijders dit verschijnsel zoowel in graad als in frequentie het sterkst vertoonen.

Vergelijken we de bij de ulcuslijders verkregen uitkomsten met die bij de normalen, dan blijkt allerminst, dat de eersten zich onderscheiden door de eigenschap, dat bij hen het ingespoten bicarbonaat sneller uit het bloed verdwijnt, de alkali-reserve meer tot het uitgangspunt nadert dan bij normalen. Zelfs is eerder het tegendeel het geval.

Op grond van het feit, dat één der ulcuspatienten, n.l. 11 (mej. W.), zoo ongewone uitkomsten verschafte, is het niet wenschelijk, uit onze tabellen gemiddelden voor beide groepen

te berekenen. Belangrijker is weer de beschouwing van de gevallen afzonderlijk.

Allereerst wordt daarbij onze aandacht getrokken door die patienten, die het verschijnsel van Bálint vertoonen. In de eerste plaats dus door patient 19 (v. d. P.). Bij hem zien we, dat na één uur nog een belangrijke verhooging van de alkali-reserve *) bestaat. Niettemin vertoont de urine hier geen toename van de pH. Hier treedt dus een verhouding op, die in principe overeenkomt met die, beschreven bij de gevallen van paradoxale acidurie. Hoewel de pH-toename in de urine hier geheel achterwege bleef, is er dus geen sprake van meerdere onttrekking van alkali aan het bloedplasma door naar alkali hongerende, of meerdere neutralisatie daarvan door abnormaal veel fixe zuur afgevende weefsels. Zoo de weefsels al een bufferwerking hebben uitgeoefend, dan is deze juist bij dezen patient, die het verschijnsel van Bálint op typische wijze vertoont, abnormaal gering geweest. De eenige verklaring, die hier mogelijk is, schijnt mij deze te zijn, dat hier door beinvloeding van de nierfunctie het gewone verband tusschen alkali-reserve en urine-pH verbroken is.

Bij den tweeden patient 24 (Bo), bij wien eveneens de urine-pH zich volgens Bálint gedraagt, toonen de gemiddelde cijfers van de alkali-reserve nog wel een geringe verhooging. Gezien echter de waarden van de afzonderlijke bepalingen, mogen we hieraan niet veel waarde hechten, zoodat het juister schijnt te constateeren, dat de alkali-reserve hier ongeveer tot het beginpunt is teruggekeerd. Dit wil dus zeggen, dat hier dus blijkbaar ongeveer de gelijkmatige verdeeling over het totale lichaamsvocht kan zijn bereikt.

De derde patient, die ook geacht mag worden het verschijnsel van Bálint te vertoonen, al is het dan niet in optima forma, is patiente 17 (Mej. H.). Bij de sterk zure reactie van deze urine mag immers een pH-toename van 0.20 klein worden genoemd. Ze is tenminste veel geringer dan de gemiddelde toename van de urine-pH bij de normalen van dezelfde groep (0.87). Toch vinden we ook bij haar nog een duidelijk verhoogde waarde

*) Wel is waar steunen de gegevens hier niet op dubbelbepalingen, doch het verschil tusschen de beide waarden ligt zoover boven de foutgrens, dat ik voor de juistheid daarvan volkomen kan instaan.

van de alkali-reserve, zoodat ook hier de indruk wordt gevestigd, dat de uitwisseling van het bicarbonaat met het weefsel vertraagd is.

Onder de andere ulcuslijders, die allen een belangrijke toename van de urine-pH vertoonen — als we rekening houden met de aanvangswaarden daarvan — neemt patiente 11 (Mej. W.) een heel bizondere plaats in. We zullen later nog uitvoeriger op deze patiente terugkomen. Onder de anderen zijn er twee, bij wie wel de pH-toename in de urine belangrijk is, doch de alkali-reserve na één uur geen of geen duidelijke toename meer vertoont, n.l. 20 (Bl.) en 21 (Ei.).

De drie overige patienten echter, 12 (Mej. R.), 18 (S. J.) en 25 (St.), vertoonen allen nog een belangrijke toename van de alkali-reserve. Bij patient 25 (St.) bedraagt deze toename zelfs 10.5 vol. %. Ook hier blijkt dus allerminst een groote alkaliaviditeit van het weefsel. Bezien van het standpunt van de urine-pH vertoont deze patient niet het verschijnsel van Bálint. Gaan we echter uit van de waarde van de alkalireserve, dan is deze pH-toename relatief toch weer gering: de urine blijft veel zuurder, dan die van andere patienten met veel lager alkali-reserve.

Vatten we de resultaten bij de ulcuslijders samen, dan blijkt, dat 3 van de 9 het verschijnsel van Bálint vertoonen, bij 2 van deze 3 ondanks het feit, dat de door de injectie veroorzaakte verhooging van de alkali-reserve juist langzaam wordt te niet gedaan. Ook bij een vierde patient, 25 (St.), blijkt de toename van de pH in de urine niet te beantwoorden aan het sterk verhoogde niveau van de alkali-reserve. Van de patienten, bij wie de alkali-reserve belangrijk verhoogd blijft, zien we er, bij wie de pH van de urine niet of weinig toeneemt, naast andere, waarbij deze pH-toename grooter, soms zelfs zeer groot is. Duidelijk springt dus in het oog, *dat de pH van de urine ons hier geen juist beeld geeft van het lot van het ingespoten bicarbonaat, van de alkali-aviditeit van het weefsel.*

De 5 normale contrôle-patienten geven minder aanleiding tot opmerkingen. Bij 4 is de alkali-reserve na één uur ongeveer tot de aanvangswaarde teruggekeerd, slechts bij één, 38 (F. H.), is dit niet het geval. Bij deze laatste gaat daarmee gepaard een pH-toename in de urine van 0.20 welke toename, gezien het

alkalisch gebied waarin de waarden gelegen zijn, belangrijk is te noemen.

Een bizondere bespreking verdient nog patiente 11 (Mej. W.), bij wie tot mijn groote verbazing de alkali-reserve één uur na de injectie van het bicarbonaat een daling van niet minder dan 15 vol. % vertoonde. Door een gelukkigen samenloop van omstandigheden werd bij haar elk half uur de urine per katheter afgenomen, zoodat ik over meer gegevens beschik betreffende het beloop van de urine-pH, dan gewoonlijk. Dit beloop was als volgt:

Uur	Urine-pH	Uur	Urine-pH
8	6,70	10	7,50
$8^1/_2$	6,80	$10^1/_2$	7,85
9	7,25	11	7,75
$9^1/_2$	7,20	$11^1/_2$	7,55

9.51 Bicarbonaat-injectie.
9.50 alkali-reserve 75.8 vol. %
10.50 alkali-reserve 60.5 vol. %

We zien hoe hier, ondanks de belangrijke alkalose, die een sterk alkalische urine zou doen verwachten, de reactie daarvan aanvankelijk zelfs zwak zuur was. In den loop van de eerste phase van de proef steeg zonder eenigen invloed van buiten (afgezien van het katheteriseeren) de urine-pH aanmerkelijk, n.l. van 6.70 tot 7.25. Door verschillende omstandigheden ondervond de venapunctie met de daarbij aansluitende bicarbonaat-injectie vertraging. Te 9.50 werden beide uitgevoerd, en reeds 10 minuten daarna had de urine-pH, welker spontane stijging tot stilstand was gekomen, een waarde van 7.50. Deze urine was die, gevormd sedert 9.30, zoodat ze bestond uit het mengsel van de urine geproduceerd van 9.30 tot 9.50, en die van de eerste 10 minuten na de injectie. We mogen dus wel aannemen, dat de pH van de urine zeer snel tot een aanmerkelijke hoogte is gestegen. Dit komt overeen met de mededeeling van Gollwitzer-Meier[31]), dat het ingespoten bicarbonaat al gedurende de infusie in de urine kan verschijnen. Te 10.30 werd de urine met de hoogste pH

n.l. 7.85 verkregen, dit wil zeggen 40 minuten na de injectie. Overigens maakt het den indruk, dat bij deze patiente de alkaliuitscheiding met de urine een belangrijke factor is voor het beloop van de alkali-reserve. Immers we zien, hoe hier de verandering van de urine-pH niet parallel loopt aan de alkalireserve, maar hoe deze laatste juist gedurende de sterke alkaliurie, ondanks de intraveneuse injectie van bicarbonaat, deze belangrijke daling van 15 vol. % vertoont.

Zeer opmerkelijk is bij deze patiente de bij het begin van de proef waargenomen zure reactie van de urine, ondanks de alkalose. Ook hier dus weer dezelfde incongruentie, als door Gollwitzer-Meier en later door Mainzer is beschreven. Ik dien er bij te vermelden, dat patiente geen verschijnselen van pylorus-stenose vertoonde, die reden zou kunnen zijn voor het optreden van een verschuiving in het zuurbasenevenwicht als bij de maagtetanie. Bij deze patiente was de incongruentie tusschen alkali-reserve en urine-pH spontaan verdwenen, toen de bicarbonaat-injectie werd toegediend. In dit opzicht doet het geval denken aan de nachtelijke acidurie, doch het is niet goed denkbaar, dat bij deze hooge waarde van de alkali-reserve een hyperhydrie, zooals Veil zich dat voorstelt, de oorzaak daarvan zou zijn. Integendeel, de verhoudingen stemmen volkomen overeen met die, waargenomen door beide bovengenoemde onderzoekers. Dit lijkt mij een aanwijzing, dat de hier bestaande paradoxale acidurie op een overeenkomstige oorzaak moet berusten, n.l. op vagotone invloeden. Aan den anderen kant vertoont dit geval dezelfde eigenschap als de nachtelijke acidurie, n.l. van spontaan te verdwijnen in den morgen. Het is dus moeilijk uit te maken, onder welke rubriek dit geval moet worden gerangschikt. Een mogelijke oplossing werd gegeven door een herhaling van de bepaling van de alkali-reserve op den morgen van den volgenden dag. Deze bedroeg toen namelijk 53.8 vol. %. Het maakt dus den indruk, alsof de daling van de alkali-reserve na de bicarbonaat-injectie zich nog verder heeft voortgezet, alsof dus de evenwichtsverstoring, door mijn ingreep teweeg gebracht, toen nog niet was uitgewerkt. Deze waarneming wijst echter nog op de mogelijkheid van een andere verklaring, n.l. dat de hooge alkali-reserve bij den aan-

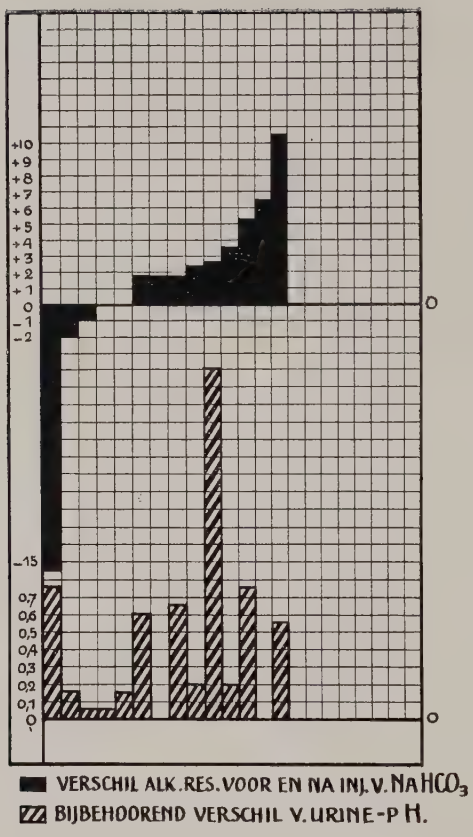
+10
+9
+8
+7
+6
+5
+4
+3
+2
+1
0
−1
−2
−15
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
0
0
VERSCHIL ALK. RES. VOOR EN NA INJ. V. $NaHCO_3$
BIJBEHOOREND VERSCHIL V. URINE-P H.

Fig. 2.

vang van de proef een toevallige coïncidentie was. In dit verband moest vooral worden gedacht aan de mogelijkheid, dat de eenige dagen vóór de proef verrichte doorlichting voor het Röntgenscherm de oorzaak kan zijn geweest van een tijdelijke alkalose.

Dit geval demonstreert verder een belangrijke bron van fouten bij het onderzoek volgens Bálint. Immers blijkt, hoe ook zonder bicarbonaat-injectie of eenigen anderen belangrijken exogenen factor de reactie van de urine sterk aan verandering onderhevig kan zijn: naast de nachtelijke acidurie staat de spontane ochtend-alkaliurie, eveneens beschreven door Endres[13]), en door Jansen en Karbaum[24]). Het spreekt vanzelf, dat beide verschijnselen grooten invloed kunnen hebben op de te verkrijgen uitkomsten, te meer, waar het tijdstip, waarop ze optreden dan wel verdwijnen, zeer verschillend is. Het zou dus een groote verbetering van de methode beteekenen, wanneer steeds de urine-pH met korte tusschenpoozen werd bepaald, en dus de invloed van de bicarbonaat-injectie uit de verandering in de pH-curve werd nagegaan. Daar evenwel tengevolge van het feit, dat van den vorigen avond af geen vocht wordt toegevoerd, het den patienten in den regel niet mogelijk is, zoo vaak spontaan te urineeren, zou herhaalde katheterisatie noodig zijn, wat voor den patient onaangenaam is, en mogelijk reflectorisch de samenstelling van de urine kan beïnvloeden. Dit is dan ook de reden geweest, dat ik van verdere gefractioneerde bepalingen heb afgezien. Te meer gold dit, daar mij gebleken was, dat ook reeds het laten drinken van water een grooten invloed op de pH van de urine kon hebben, n.l. een pH-daling veroorzaakte[41]).

Het verdient nog aanbeveling de cijfers overzichtelijker te maken, door ze tot een grafiek te verwerken. Figuur 2 geeft daarvan het resultaat weer. In de bovenhelft van de figuur zien we, zwart gevuld, de toename van de alkali-reserve, gevonden één uur na de bicarbonaat-injectie, gerangschikt in stijgende volgorde van de waarde. Daaronder in elke verticaal vindt men de daarmee gepaard gaande toename van de urine-pH (geharceerd). Als waarde van de alkali-reserve heb ik de gemiddelde waarde van de dubbelbepalingen genomen: het

verschil van deze gemiddelde waarden is in de grafiek gebracht. Men ziet, hoe in grove lijnen beide waarden zich in dezelfde richting bewegen, hoe dus het parallelisme tusschen alkali-reserve en urine-pH wel herkenbaar is. Dit parallelisme wordt echter verbroken, waar diepe dalen in de grafiek van de urine-pH verraden, dat deze onvoldoende de toename van de alkali-reseve heeft gevolgd, dat dus een zekere mate van paradoxale acidurie is opgetreden.

Bij de gevolgde wijze van onderzoek, waarbij de tweede bepaling van de alkali-reserve plaats had op het moment, waarop verwacht mocht worden, dat door gelijkmatige verdeeling van het bicarbonaat over het lichaamsvocht de alkali-reserve vrijwel tot het uitgangspunt zou zijn teruggekeerd, zouden slechts vertragingen in dit beloop kunnen worden vastgesteld. Versnelde uitwisseling zou aan het licht kunnen treden, indien een derde bepaling op een vroeger tijdstip werd uitgevoerd, of liever nog, indien een reeks bepalingen met korte tusschenpoozen werd gedaan. Dit zou echter wegens de daaraan verbonden venapuncties voor den patient te bezwaarlijk zijn geweest. Ook zijn er omstandigheden, die beletten uit den tijd, noodig voor den terugkeer van de alkali-reserve tot het uitgangspunt, conclusies te trekken omtrent de alkali-aviditeit van het weefsel. In de eerste plaats de mogelijkheid, dat deze daling van de alkali-reserve tot het oorspronkelijk niveau geheel of gedeeltelijk het gevolg is van uitscheiding, een factor, die niet kan worden gecontroleerd. In de tweede plaats de omstandigheid, dat, zooals we in het volgende hoofdstuk zullen zien, de bicarbonaat-injectie de zoutzuursecretie door de maag in gang kan zetten, waardoor een nieuwe factor wordt ingeschakeld, die secundair een verdere verhooging van de alkali-reserve veroorzaakt.

We zagen, dat het niet geoorloofd is, uit het gedrag van de urine-pH conclusies te trekken over het beloop van de alkali-reserve. En eveneens is het dus niet geoorloofd, uit het beloop van de alkali-reserve na de bicarbonaat-injectie conclusies te trekken over de alkali-aviditeit van het weefsel. Bálint, die dit alles in één étappe deed, en meende uit het gedrag van de urine-pH na de bicarbonaat-injectie gevolgtrekkingen te mogen maken over de alkali-aviditeit van het weefsel, heeft

daarmee dus aan zijn conclusies een foutieven grondslag gegeven.

Ik heb dus geen pogingen in het werk gesteld, omtrent het beloop van de alkali-reserve na de bicarbonaat-injectie vollediger gegevens te verzamelen. Ik meen, dat ik kan volstaan met de in dit hoofdstuk medegedeelde bevindingen.

We zagen, hoe vooral onder de ulcuslijders het verschijnsel voorkwam, dat de alkali-reserve één uur na de injectie van het bicarbonaat nog duidelijk verhoogd was, doch we mogen daaruit dus geen conclusies trekken omtrent het lot van het ingespoten alkali. Het *typeerende van de groep ulcuslijders* is evenwel, dat onder de daartoe behoorende patienten, bij wie de alkali-reserve dit gedrag vertoonde, er zijn, bij wie de invloed daarvan op de urine-pH onvoldoende tot uiting kwam, met het gevolg, dat het verschijnsel van Bálint zich voordeed. Wel is bij patient 24 (Bo.) geen onmiskenbare verhooging van de alkali-reserve meer aangetoond, doch deze moet toch na de injectie aanvankelijk hebben bestaan, en reden zijn geweest tot verhooging van de urine-pH: bij de andere patienten, bij wie de alkali-reserve eenzelfde gedrag vertoonde, was deze pH-toename in de urine nog duidelijk aantoonbaar. Patient 24 (Bo.) neemt dus een gelijksoortige positie in als de andere ulcuslijders, die het verschijnsel van Bálint vertoonen, in dien zin, dat de ook hier aanvankelijk aanwezige toename van de alkali-reserve bij hem niet de stijging van de urine-pH heeft veroorzaakt, die onder deze omstandigheden gewoonlijk wel kan worden waargenomen.

Ik meen dus op grond van de hier gevoerde besprekingen gerechtigd te zijn tot de conclusie, dat het verschijnsel van Bálint wordt veroorzaakt, doordat de invloed van de verhooging van de alkali-reserve op de urine-pH wordt gereduceerd, althans het effect daarvan geheel of grootendeels uitblijft. Het vertoont dus analogie met wat we zagen bij de paradoxale acidurie bij alkalose.

Het is nuttig er op te wijzen, hoe deze waarneming overeenkomt met wat Bálint zag bij de digestieve alkaliurie. Hij beschrijft daarbij een in geringere mate optreden van dit verschijnsel bij ulcuslijders, doch we hadden reeds gelegenheid er op te wijzen, hoe deze geringere alkaliurie bestaat, ondanks

het feit, dat de bloed-pH vrijwel evenveel was gestegen als bij de normalen. We weten, dat digestief, tengevolge van de zoutzuurafscheiding door de maag, de alkali-reserve stijgt, doch dat tevens een pH-toename optreedt, doordat de arterieele koolzuurspanning daarmee geen gelijken tred houdt. Wanneer Bálint dus waarneemt, dat bij de ulcuslijders wel de verhooging van de bloed-pH optreedt, zijn we gerechtigd, daaruit te concludeeren, dat hetzelfde met de alkali-reserve het geval is. Wanneer niettemin de digestieve alkaliurie uitblijft of geringer is, dan is dus ook hier een afwijking in den zin van een paradoxale acidurie aanwezig, moet dit geval dus op één lijn worden gesteld met mijn waarneming bij de bicarbonaatinjectie.

Ik wees er reeds op, dat het evenwicht van het bloedbicarbonaat met dat van de weefsels pas na geruimen tijd wordt bereikt. Waarschijnlijk is er wel een uur of langer mee gemoeid. We mogen dus wel aannemen, dat gedurende een groot deel van de proef volgens Bálint, blijkbaar vaak nog bij de tweede bloedafname na één uur, dit evenwicht nog niet is bereikt. Daar staat tegenover, dat, afgezien van dergelijke acute veranderingen, dit evenwicht gewoonlijk wel bestaat. Wanneer dus de weefsels van de ulcuslijders zich kenmerken door een alkali-tekort, mogen we verwachten, dat dit feit zich aankondigt, doordat de alkali-reserve van het bloedplasma bij deze groep patienten lager is dan normaal. Bálint vond evenwel normale waarden, en concludeert daaruit, dat het verschil van de ulcuslijders ten opzichte van de normalen niet gelegen is in een alkali-tekort, doch in een overmaat van zuur, tengevolge van een andere instelling van het ademcentrum. Gaan we onze waarden na, die behalve de patienten uit tabel 16 nog eenige personen betreffen, bij wie de alkali-reserve slechts één keer, en wel vóór de injectie van het bicarbonaat werd bepaald, dan vinden we geen groot verschil tusschen normalen en ulcuslijders. Tabel 17 geeft de beginwaarden van de alkalireserve weer, benevens de waarden van de urine-pH vóór en ná de injectie. Bij de 12 ulcuslijders bedraagt de alkali-reserve gemiddeld 58.4, bij de 7 normalen 59.4 vol. %. Dit verschil is zoo gering, dat we wel mogen zeggen, dat deze gemiddelde waarden

gelijk zijn. Wel zijn bij de ulcuslijders de afwijkingen van dit gemiddelde grooter, doch naar beide zijden.

ULCUSLIJDERS.					NORMALEN.				
No.	Naam	Alk. res.	Urine-pH		No.	Naam	Alk. res.	Urine-pH	
			v. inj.	na inj.				v. inj.	na inj.
10	D.	61,4	5,05	5,60	34	B.	66,2	7,05	7,35
11	W.	75,8	6,95	7,70	35	T. B.	57,6	7,45	7,60
12	R.	48,5	6,90	7,65	36	Hu.	62,4	7,45	7,60
13	Br.	52,3	7,55	7,70	37	J. H.	57,6	5,80	6,45
17	H.	55,7	4,95	5,15	38	F. H.	51	7,20	7,40
18	S. J.	56,4	5,45	7,45	39	H. M.	59,5	7,50	7,55
19	v. d. P.	59,5	6,90	6,90	40	Po.	61,4	7,50	7,55
20	Bl.	63,3	7,75	7,90					
21	Ei.	54,8	5,95	6,55					
24	Bo.	50	6,40	6,40					
25	St.	56,7	6,15	6,70					
48	D. *)	67	7,45	7,35					

TABEL 17.

Gaan we de beginwaarden van de urine-pH in deze tabel na, dan blijkt het volgende. Terwijl bij deze ulcuslijders de gemiddelde aanvangswaarde van de urine-pH 6.44 bedraagt, is ze bij deze normalen 7.14. Hoewel dus de gemiddelde waarde van de alkali-reserve gelijk is, is de urine-pH bij de normalen

*) Het dient vermeld, dat patiente 48 (D.) behoort tot een andere groep ulcuslijders, aan wie bij de proef volgens Bálint bij het begin van beide phasen ervan 200 cM^3 water te drinken werd gegeven, teneinde den invloed van moeilijkheden bij de concentratie van de urine uit te schakelen. Van deze 16 patienten vertoonden 9 het verschijnsel van Bálint in optima forma, terwijl de gemiddelde toename van de urine-pH bij deze groep slechts 0.22 bedroeg. Dit was een reden om na te gaan, in hoeverre het drinken van water de pH van de urine kan beïnvloeden. Het bleek [41]), dat, in tegenstelling met de opgaven in de literatuur, hierdoor een belangrijke verandering in de urine-pH kan optreden, en wel een afname. Daarom werd van de gegevens, bij deze groep verkregen, verder geen gebruik gemaakt. Waar het evenwel niet denkbaar is, dat hierbij de alkalireserve belangrijke wijziging kan hebben ondergaan, meen ik deze patiente, de eenige van deze groep, bij wie de alkali-reserve is bepaald, in bovenstaande tabel wel te mogen opnemen.

gemiddeld 0.70 hooger, wat veel is, daar we hier te maken hebben met een logarithme. Zooals we ons herinneren was dit verschil in principe, hoewel in mindere mate, ook aanwezig bij ons algemeen gemiddelde van de aanvangswaarde van de urine-pH (n.l. ulcuslijders 6.66, normalen 6.86). Ook hier blijkt dus, dat de ulcuslijders een grootere neiging tot acidurie vertoonen, onafhankelijk van de waarde van de alkalireserve.

Willen we de individueele waarden beoordeelen, dan geeft weer een grafische voorstelling het duidelijkst overzicht. Figuur 3 geeft de patienten uit tabel 17 weer, gerangschikt in volgorde van toenemende alkali-reserve (onderste helft van de figuur). Daarboven is in elke verticaal de daarmee gepaard gaande aanvangswaarde van de urine-pH gegeven, benevens de toename daarvan na de bicarbonaat-injectie. Telkens is door een letter aangegeven, of het een ulcuslijder (U) of een normale contrôle-persoon (C) betreft. Verder is pH 7, de neutrale reactie, door een lijn gemarkeerd.

Het blijkt, dat bij 5 van de 7 normalen de alkali-reserve ligt tusschen 57.5 en 62.5, terwijl de beide andere ter weerszijden zijn gegroepeerd. Daarentegen vallen van de 12 ulcuslijders slechts 2 binnen deze grenzen, de andere 10 zijn aan weerszijden hiervan gelegen. De rubriek ulcuslijders vertoont dus zeer uiteenloopende waarden van de alkali-reserve. Verder zien we, dat de hooge aanvangswaarden van de urine-pH zich concentreeren in de rechter helft van de figuur, dus in het gebied van de hoogere alkali-reserve: één geval, dat we als een dal tusschen de hooge toppen zien, betreft een ulcuslijder, bij wien de aanvangswaarde van de urine-pH niet in overeenstemming is met de alkali-reserve. Dit geval vertoont dus het type van de paradoxale acidurie. In de linker helft van de figuur zijn de andere lage aanvangswaarden van de urine-pH geconcentreerd, waarbij ook weer de laagste waarde, n.l. pH 4.95, een ulcuslijder betreft, bij wien evenwel de alkali-reserve niet buitengewoon laag is. Daarnaast komen in de linker helft van de figuur ook groote afwijkingen voor in den zin van een niet op een hooge alkali-reserve berustende alkaliurie, en ook hierbij zijn de ulcuslijders weer vertegenwoordigd. Terwijl dus de alkali-reserve van de ulcuslijders zeer uiteenloopende

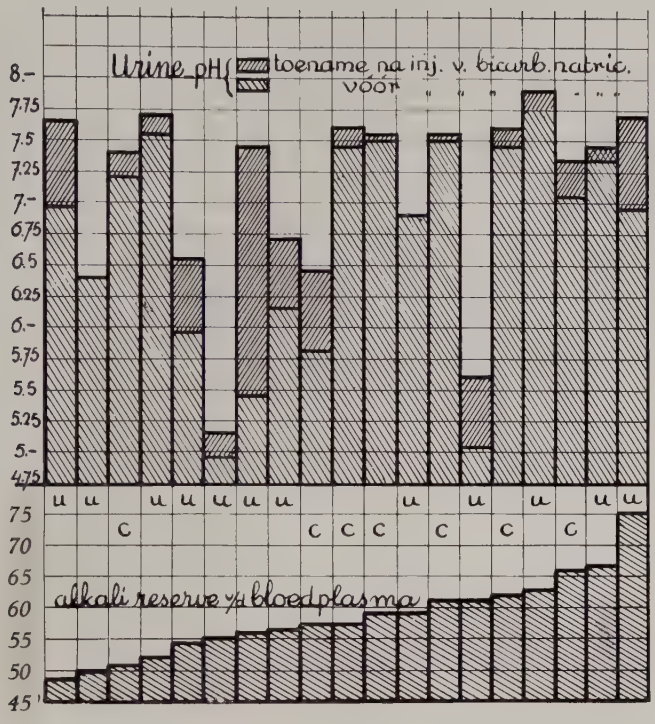
Urine pH
toename na inj. v. bicarb. natric.
vóór
8.-
7.75
7.5
7.25
7.-
6.75
6.5
6.25
6.-
5.75
5.5
5.25
5.-
4.75
u u u u u u u u u u u u u u u
c c c c c c c
75
70
65
60
55
50
45
alkali reserve % bloedplasma

Fig. 3.

waarden vertoont, zien we bij deze rubriek tevens de meeste wanverhoudingen optreden tusschen alkali-reserve en urine-pH. Voor zoover dat bij een dergelijk gering aantal van 19 gevallen mogelijk is, maakt het den indruk, alsof bij de ulcuslijders dit geheele samenstel labieler is, alsof de nierfunctie zich in mindere mate aan de alkali-reserve aanpast, wat weer grootere schommelingen in deze laatste waarde mogelijk zou maken.

Bezien we de toename van de urine-pH, dan blijkt dat deze in de rechter helft het geringst is, waarvoor de hooge aanvangswaarden een voldoende verklaring vormen. Tevens wordt hierdoor duidelijk, dat het oogenschijnlijk samengaan van hooge alkali-reserve en geringe toename van de urine-pH, niet mag worden uitgelegd als een bewijs voor het bestaan van een bemoeilijkte alkali-uitscheiding bij deze patienten, doch een gevolg kan zijn van het feit, dat bij hooge urine-pH alkalitoevoeging de reactie minder doet verschuiven. Omgekeerd geldt, dat in dit gebied ook een afname van de urine-pH, zooals op één na de meest rechtsche in onze grafiek vertoont, slechts tot stand zal kunnen komen door belangrijke verandering in de samenstelling. Volledigheidshalve dient vermeld, dat het hier betreft patiente 48 (D.) een ulcuspatiente, die bij de proef water per os kreeg toegevoerd. Het verdient verder nog onze aandacht, dat de drie ulcuslijders, die het verschijnsel van B á l i n t in optima forma vertoonen, bij wie dus de pH-toename in de urine uitblijft of zelfs negatief is, de meest uiteenloopende waarden van de alkali-reserve hebben, en gelijkmatig over de grafiek zijn verdeeld: dit wijst er dus op, *dat het verschijnsel van B á l i n t niet aan een bepaalden toestand van de alkali-reserve is gebonden.*

Volgens B á l i n t zou een overmaat van zuur in het lichaam de oorzaak zijn van het uitblijven van de pH-toename in de urine na de bicarbonaat-injectie. Dit is natuurlijk de eerste verklaring, die zich aan ons opdringt. Dat dit in principe het geval zou kunnen zijn, bleek mij bij twee acidotische diabetespatienten. Bij de eerste, patiente 57 (T. L.), bedroeg de toename van de urine-pH + 0.05 (5.40/5.45), na twee dagen, terwijl er nog sterke ketonurie bestond, bij een herhaling van de proef

— 0.05 (5.60/5.55). Bij de andere patiente, 58 (A. K.) was de pH-toename — 0.20 (5.70/5.50). Bij deze beide patienten, bij wie het lichaam abnormaal veel zuren produceerde, getuige de belangrijke ketonurie, is er dus alle reden aan te nemen, dat het ingespoten bicarbonaat werd gebruikt voor neutralisatie van deze zuren, zoodat dientengevolge toename van de urine-pH uitbleef. Dat bij deze laatste patiente de urine-pH zelfs was gedaald, kan zijn oorzaak hebben in het feit, dat door het met het oog op de proef uitstellen van de eerste dosis insuline en den eersten maaltijd op dien ochtend de zuurvorming zoo belangrijk kan zijn toegenomen, dat de hoeveelheid bicarbonaat, bij de injectie in het bloed gebracht, niet voldoende is geweest om deze meerdere zuurproductie te compenseeren, zoodat de alkali-reserve zelfs nog gedaald zou kunnen zijn.

Bij de ulcuspatienten echter blijkt uit niets, dat een grootere zuurproductie plaats heeft: ook Bálint neemt dit niet aan. De toestand is dus bij deze diabetes-patienten een geheel andere, dan die, welke Bálint zich bij de ulcuslijders voorstelt.

Uit het feit, dat deze acidotische patienten het verschijnsel van Bálint vertoonen, volgt dus nog niet, dat de geheel andere afwijking van het zuurbasenevenwicht, die Bálint bij de ulcuslijders aanneemt, een reden daartoe zou zijn.

Het belangrijkste verschil tusschen de resltaten van het onderzoek van Bálint en de mijne betreft het beloop van de alkali-reserve. Bálint grondt zijn theorie op twee feiten. Het eerste is, dat vele ulcuslijders na de bicarbonaat-injectie geen of slechts een geringe toename van de urine-pH vertoonen. Hij besluit hieruit, dat het ingespoten alkali niet is uitgescheiden, dus in het lichaam is geretineerd. Ik betoogde reeds, dat deze conclusie niet geoorloofd is, vooral daar de zeer belangrijke alkali-uitscheiding via den darm hierbij totaal wordt verwaarloosd en het niet mogelijk is, daaromtrent gegevens te verkrijgen. Vervolgens constateert Bálint, dat het ingespoten en geretineerde bicarbonaat niet in het bloed kan worden teruggevonden, op grond van niet nader vermelde onderzoekingen naar het gedrag van de alkali-reserve. Per exclusionem concludeert hij hieruit, dat het ingespoten alkali door het weefsel zou zijn geretineerd, wat dus de alkali-aviditeit van

deze weefsels zou bewijzen. Uit de resultaten van mijn onderzoek blijkt evenwel, dat het verschijnsel van Bálint zich herhaaldelijk voordoet, ondanks het feit, dat nog geruimen tijd na de injectie het bicarbonaatgehalte van het bloed verhoogd is. De twee gronden, waarop Bálint zijn conclusies bouwt, n.l. dat het ingespoten bicarbonaat noch door het lichaam zou zijn uitgescheiden noch in het bloed zou zijn terug te vinden, zijn dus beide onjuist.

Het blijkt, dat het dus niet mogelijk is uit het gedrag van de urine-pH conclusies te trekken over het beloop van de alkali-reserve na de injectie, dus over de alkali-aviditeit van de weefsels. Aanvankelijk had ik gedacht, dat met het onderzoek naar het beloop van de alkali-reserve meer zou zijn te bereiken. Afgezien echter van het bezwaar, dat ook daarbij de fractie van het ingespoten bicarbonaat, die door uitscheiding uit het lichaam wordt verwijderd, niet kan worden bepaald, worden nieuwe moeilijkheden geboren uit de onder invloed van de bicarbonaat-injectie optredende zoutzuur-afscheiding in de maag (zie Hoofdstuk 7), die secundair een hernieuwde toename van de alkali-reserve veroorzaakt. *De methode van de intraveneuse injectie van bicarbonaat is dus niet geschikt voor het aantoonen van een alkali-aviditeit van de weefsels, onverschillig of men daarbij afgaat op de pH-verandering in de urine, dan wel op het beloop van de alkali-reserve van het bloedplasma.*

Het feit, dat het verschijnsel van Bálint bij de ulcuslijders noch aan een bloedhyperhydrie, noch aan een acidose gebonden blijkt te zijn, doet gerechten twijfel rijzen, of de oorzaak wel gelegen is in een bizonderen toestand van het zuurbasenevenwicht. In de resultaten van mijn onderzoek is althans niets te vinden, dat wijst op een bizondere alkali-aviditeit van de weefsels der ulcuslijders.

Dat het verschijnsel van Bálint herhaaldelijk optreedt, ondanks het feit, dat de alkali-reserve na de injectie nog geruimen tijd verhoogd blijft, werpt een geheel ander licht op de vraag naar de oorzaak ervan. Het stelt het verschijnsel op één lijn met een ander uit Bálint's proeven blijkend feit, n.l. dat de digestieve alkaliurie bij de ulcuslijders geringer is dan bij de normalen, ondanks het optreden van een normale

hypohydrie. In principe komen beide verschijnselen overeen met de paradoxale acidurie, zooals die in de literatuur bij alkalose is beschreven, en ook door mij kon worden waargenomen. Gezien het feit, dat veel er voor pleit, dat de paradoxale acidurie bij alkalose berust op vagotone invloeden, valt er dus ook veel te zeggen voor de veronderstelling, dat dit eveneens bij het verschijnsel van Bálint het geval zal zijn. Te meer ligt deze verklaring voor de hand, daar Bálint zijn verschijnsel, behalve bij ulcus ventriculi, ook zag optreden bij andere vagotone toestanden, als galsteenlijden en asthma. De bestaande prikkelingstoestand van den para-sympathicus zou op zich zelf een hindernis kunnen zijn voor het optreden van de pH-toename in de urine. Doch het feit, dat herhaaldelijk kon worden waargenomen, dat de urine-pH zelfs afnam, wijst, afgezien van de mogelijkheid dat de pH van de urine reeds spontaan zich in zure richting verplaatste, op de waarschijnlijkheid, dat de rol van den para-sympathicus niet slechts die van een passieven weerstand is, doch dat deze een meer actief karakter draagt, d.w.z. dat de bicarbonaat-injectie zelve den prikkelingstoestand van het vagus-systeem beïnvloedt, hetzij door de prikkelbaarheid daarvan te verhoogen, hetzij door zelve een prikkel te vormen. Aan de bespreking van den invloed van de bicarbonaat-injectie op het vegetatief systeem is het volgende hoofdstuk gewijd.

HOOFDSTUK VII.

Bicarbonaat-injectie en vegetatief systeem.

Waar het pH-beloop in de urine na bicarbonaat-injectie bij de ulcuslijders een groote mate van overeenkomst toont met de paradoxale acidurie, zooals die bij gevallen van maag-tetanie soms kan worden waargenomen, was er zooals we zagen alle reden te denken aan de mogelijkheid, dat beide aan dezelfde oorzaak zouden zijn toe te schrijven, n.l. aan den vagotonen toestand, d.w.z. de verhoogde prikkelbaarheid van het parasympathicus-systeem. Vooral de digitalisproeven van Veil en Heilmeyer geven steun aan deze veronderstelling.

We zagen, hoe Veil en Heilmeyer[28]) hun meening grondden op de waarneming, dat naast de paradoxale acidurie bij de digitalis-toediening andere vagus-effecten optraden. Het zou eveneens aan onze veronderstelling een grooten steun geven, indien we konden aantoonen, dat door de bicarbonaat-injectie ook andere functies worden beïnvloed in een zin, overeenkomend met dien van vagus-prikkeling. Als functie, welker verandering tengevolge van de bicarbonaat-injectie ik wenschte na te gaan, koos ik de zoutzuur-afscheiding door de maag.

Bakaltschuk[42]) onderzocht in de kliniek van Eppinger de functie van de maag als mede-regulator van het zuurbasenevenwicht. Het feit, dat bij acidosis, o.a. diabetische acidosis, dikwijls een hyperaciditeit van de maag wordt gevonden, was de aanleiding daartoe. Hij liet patienten CO_2-mengsels inademen, en gaf daarbij een proefontbijt van 300 cM^3 5 % alcohol. Door een dunne sonde in het masker werd geregeld maagsap uitgeheveld. Hij vond daarbij, dat gewoonlijk de zuurgraad van het maagsap toenam, en ziet daarin een

reguleerend ingrijpen van de maagsecretie in het zuurbasenevenwicht. Lawaczeck[5]) past de conclusies van Bakaltschuk toe op de ulcuspatienten. Hij neemt daarbij Bálint's theorie van de constitutioneele hyperhydrie van deze rubriek van patienten tot punt van uitgang, en onderscheidt een primaire hyperaciditeit, berustend b.v. op nerveuse basis, waarbij de urine alkalisch wordt door het optreden van een digestieve bloed-alkalose, en daarnaast een secundaire hyperaciditeit, welker oorzaak zou zijn gelegen in een hyperhydrie van het bloed, waarbij de maag reguleerend ingrijpt. Bij dezen laatsten vorm zou geen alkaliurie optreden, daar het bloed geen digestieve alkalose zou vertoonen. Zich beroepend op de opvattingen van Bálint, ziet hij in de hyperaciditeit van de ulcuslijders een secundairen vorm. Laweczeck toont zich hier plus royaliste que le roi: immers we zagen, hoe Bálint wel een digestieve bloed-alkalose bij zijn ulcuslijders vond, terwijl overigens deze poging van het organisme om zich van zure valenties te ontdoen volstrekt niet past in het systeem van Bálint, die immers dacht aan een instelling van het zuurbasenevenwicht op een ander niveau, en niet aan een meerdere zuurproductie. Bovendien wordt zijn opvatting voldoende ontzenuwd door het dagelijks te constateeren verschijnsel, dat na de Sippy-kuur, als dus het lichaam volgens Bálint met alkali verzadigd zou zijn, de zuurwaarden na proefontbijt absoluut geen vermindering vertoonen [Mittmann[43]), Sahm[9])].

Ik gaf deze beschouwingen van Lawaczeck als een aardige demonstratie, tot welke fantasieën de theorie van Bálint aanleiding heeft gegeven, fantasieën, waarvoor Bálint zelf allerminst verantwoordelijk gesteld mag worden. Het belangrijke in het werk van Lawaczeck is gelegen in het feit, dat hij eveneens proeven vermeldt omtrent den invloed van een intraveneuse bicarbonaat-injectie in de door ons gebruikte doseering op de secretie van de maag. Of hij een proefontbijt gaf, evenals Bakaltschuck, is uit zijn publicatie niet met zekerheid op te maken. Hij beschrijft, hoe hij daarbij zag, dat de sterke zoutzuur-secretie van de maag afnam, tot op het verdwijnen van de mineraalzuur-reactie (congorood?). Toediening van bicarbonaat-injectie zou dus de

zoutzuur-secretie van de maag remmen. Evenwel nog een andere mededeeling van Lawaczek is van belang, n.l. dat hij zoowel bij ulcuslijders als bij normalen toename zag van de alkaliciteit van het duodenumvocht: hij ziet daarin een gevolg van de door de injectie veroorzaakte bloed-alkalose. Hoe valt het te rijmen, dat volgens Lawaczeck bij de ulcuspatienten de alkaliurie zou uitblijven tengevolge van een alkali-honger van het organisme, die niet een toename van de alkaliciteit van het duodenumvocht bleek te belemmeren?

Het verdient vermelding, dat ook Bálint den invloed van de intraveneuse bicarbonaat-injectie op de maagsecretie naging. Reden daartoe was de waarneming, dat bicarbonaat, niet slechts bij toediening per os, doch ook rectaal (Richet en Fossey) en intraveneus bij de ulcuslijders pijnstillend werkte. Indien de werking op neutralisatie van het maagsap, dus op afname van den zuurgraad van het maagsap berustte, zou deze dus ook bij de intraveneuse toediening moeten zijn aan te toonen. Bij zijn onderzoek gaf Bálint den patienten op twee dagen een proefontbijt, den eenen keer zonder, den anderen keer met toediening van een intraveneuse bicarbonaat-injectie in de gewone dosis. Zijn conclusie is, dat de zuursecretie hierdoor niet vermindert. De gevonden verschillen acht hij niet belangrijk, daar ze niet grooter zijn dan die, welke ook zonder injectie bij een tweemaal uitgevoerd onderzoek worden gevonden, te meer *waar herhaaldelijk de verschillen dusdanig gericht blijken te zijn, dat na de bicarbonaat-injectie zelfs hooger zuurwaarden worden gevonden.*

Ik herhaalde de proeven omtrent den invloed van de bicarbonaat-injectie op de zoutzuur-secretie van de maag, doch met dit verschil, dat ik geen proefmaaltijd toediende. Ik meende op deze wijze zuiverder den invloed van de injectie op de secretie te kunnen vaststellen, vooral voor mijn doel: na te gaan, of de injectie van bicarbonaat zelve ook bij deze functie een vagus-effect geeft. Daartoe werd een duodenumsonde tot in de maag gebracht, en, ten einde sterk zuurverlies van het organisme te vermijden, slechts met tusschenpoozen van $^1/_2$ uur een weinig maagsap voor onderzoek geaspireerd. Hierin werd electrometrisch met de chinhydron-methode ten opzichte van een biphthalaat-electrode de pH bepaald. Een moeilijkheid

bij dit onderzoek werd gevormd door het feit, dat verschillende patienten op den mechanischen prikkel van de sonde reageerden met een sterke zoutzuur-secretie: zulke menschen waren dus niet geschikt om een toename van den zuurgraad aan te toonen, zoodat, als dit het geval bleek te zijn, de proef werd afgebroken. Bij één van deze patienten zette ik het onderzoek voort, doch vond hier, in overeenstemming met de uitkomsten van Bálint en in tegenstelling met die van Lawaczeck, geen afname van de pH van het maagsap. Verder liet ik, alvorens het bicarbonaat in te spuiten, de sonde een geruimen tijd in de maag liggen, teneinde den invloed van den prikkel van de sonde en dien van de injectie beter te kunnen beoordeelen. De resultaten zijn samengevat in Tabel 18.

Had. 1ste keer		Had. 2de keer		v. Sl.		H. M. 1ste keer		H. M. 2de keer	
uur	pH	uur	pH	uur	pH	uur	pH	uur	congo
		9.—	geen secretie	9.15	geen secretie				
		9.30	„ „	9.45	„ „	9.30	6,41	9.30	—
10.—	6,67	10.—	„ „	10.—	1,83	10.—	4,30	10.—	—
10.30	4,79	10.30	„ „	10.20	1,67	10.30	5,99	10.30	—
10.30 injectie van bicarbonaat									
10.50	2,61	11.—	1,60	10.35	1,60	11.—	2,15	11.—	+
11.10	1,71	11.30	1,58	11.—	1,53	11.30	3,69	11.30	+
11.30	1,80	12.—	1,49	11.45	1,44	12.—	2,82	12.—	+
11.50	2,01	12.30	1,45	12.05	1,62	12.30	2,55	12.30	—
12.10	1,97			12.30	1,96				
12.30	2,26								

TABEL 18.

Bij patient v. Sl. bestond reeds vóór de bicarbonaat-injectie een belangrijke zoutzuur-afscheiding: na de injectie neemt deze niet, zooals Lawaczeck beschrijft, af; zelfs is er nog eenige toename. Het betreft hier een ulcuspatient, evenals Had. Bij dezen laatsten bestond bij de eerste uitvoering van de proef eveneens een geringe zuur-afscheiding, terwijl de maagsapsecretie zoo gering was, dat slechts met moeite een weinig vocht kon worden verkregen. Na de injectie nam de maag-

sapsecretie zoo sterk toe, dat de sonde met een klem moest worden afgesloten, om belangrijk zuurverlies te voorkomen. Daarbij bleek eveneens de pH van het maagsap plotseling sterk in zure richting te zijn verschoven. Hetzelfde zag ik bij de herhaling van de proef: vóór de injectie kon geen maagsap worden gewonnen, na de injectie liep het rijkelijk uit de sonde, met een sterken zuurgraad. Het duidelijkst blijkt de invloed van de bicarbonaat-injectie bij patient H. M. (nummer 39 uit onze andere tabellen), een asthenicus zonder maagstoornissen. De geringe zuurafscheiding, optredend als reactie op het inbrengen van de sonde, was reeds aan het afnemen, toen de bicarbonaat-injectie werd toegediend. Na de injectie trad plotseling een sterke toename van den zuurgraad van het maagsap op. Bij de herhaling van de proef bij dezen patient werd niet de pH van het maagsap, doch slechts de reactie ten opzichte van congorood nagegaan, met hetzelfde resultaat. Ik meen dus wel gerechtigd te zijn, te concludeeren, dat ik na en door de injectie van bicarbonaat een zoutzuur-afscheiding in de maag zie optreden.

Door het toepassen van de gefractioneerde uitheveling van het maagsap en het geruimen tijd voor de injectie inbrengen van de sonde, meen ik voldoende gegevens te hebben verkregen, om den invloed van de bicarbonaat-injectie te onderscheiden van dien van den mechanischen prikkel, door de sonde uitgeoefend. Tevens is de bij herhaling bij dezelfde patienten verkregen uitkomst een waarborg, dat we niet te maken hebben met een toevallige coïncidentie b.v. met de door Boldyreff[44]) aan fistelhonden waargenomen periodieke spontane maagzuur-afscheidingen.

Wanneer we na de koolzuur-inhalatie toename zien optreden van de zoutzuur-afscheiding in de maag, ligt het voor de hand te verwachten, dat de injectie van het bicarbonaat het tegengestelde zal bewerken, zooals dan ook door Lawaczeck werd waargenomen, en eveneens soms door Bálint, zij het dan ook niet in die mate en frequentie als door den eersten onderzoeker. Evenwel vond Bálint ook herhaaldelijk na de bicarbonaat-injectie hoogere zuurwaarden. Bij de proeven met toediening van een proefmaaltijd kan de oorzaak van het tegen-

over den norm optredende verschil gelegen zijn in een beïnvloeding van de prikkelbaarheid van den vagus, bij mijn proeven is een directe prikkelwerking meer waarschijnlijk.

Waar we na de injectie van het bicarbonaat denzelfden invloed zien optreden op de maagsap-secretie als na de inhalatie van koolzuur, mogen we met recht spreken van een paradoxale zoutzuur-secretie: deze vormt een pendant van de paradoxale acidurie na de bicarbonaat-injectie. Het feit, dat dus door de bicarbonaat-injectie twee orgaanfuncties paradoxaal in den zin van een vagusprikkeling worden beïnvloed, maakt het hoogst waarschijnlijk, dat we hier wel degelijk te maken hebben met een invloed op den nervus vagus of het geheele vegetatieve systeem, in den zin van een vagusprikkeling. *De groote individueele verschillen, die het gedrag van de urine-pH vertoont, zijn ongezocht te verklaren door de individueel verschillende prikkelbaarheid van dit systeem, door de vagotonie.*

We dienen ons dus af te vragen, op welke wijze dit vagus-effect tot stand komt. Uit de onderzoekingen van Z o n d e k [45]) en zijn medewerkers is gebleken, dat verschillende ionen invloed uitoefenen op de functie van de vegetatief geïnnerveerde organen. Het blijkt, dat daarbij een dergelijk antagonisme bestaat als tusschen de beide deelen van het autonome zenuwstelsel, als tusschen sympathicus en para-sympathicus (waar we spreken over den vagus bedoelen we volgens een ingeburgerd onjuist spraakgebruik den para-sympathicus). Tegenover de trias H-ion, K-ion, nervus vagus, staat die van OH-ion, Ca-ion en sympathicus. Bij doorstrooming van een hart met Ringer-vloeistof heeft aanzuren daarvan hetzelfde effect als prikkeling van den vagus, alkalisatie roept het sympathicus-effect te voorschijn. Aan het geïsoleerde hart werkt K als de vagusprikkeling, bevordert de diastole, verlengt den geleidingstijd, niet alleen bij kikkers doch ook bij warmbloedigen (Hering). Aan de lever bevordert het den glykogeenopbouw, het tot stand komen van hypoglykaemie, terwijl het bij maag, darm, blaas en uterus zoowel tonus als peristaltiek bevordert. Aan al deze organen werkt dus K in denzelfden zin als vagusprikkeling. Ca geeft juist het tegengestelde effect, werkt op het hart als de accelerans, remt den tonus van de met gladde spieren voorziene organen, veroorzaakt hyper-

glykaemie: het heeft dus hetzelfde gevolg als prikkeling van den nervus sympathicus en adrenaline.

Uit het feit, dat bij doorstroomingsproeven bij ontbreken van Ca de uitwerking van sympathicusprikkeling en van adrenaline uitblijft, terwijl de vaguswerking aan de aanwezigheid van K gebonden blijkt te zijn, leidt Zondek af, dat het autonome zenuwstelsel aangrijpt op de celfunctie door verandering van de electrolyt-verhouding. Bevestigd wordt deze meening door het feit, dat Ca antagonistisch blijkt te werken ten opzichte van prikkeling van den vagus, K van de sympathicusprikkeling. Daar blijkt, dat K hierbij niet door atropine zijn werkzaamheid verliest, concludeert Zondek, dat deze electrolyten perifeer aangrijpen. Evenals adrenaline blijken ook ander giffen en hormonen afhankelijk te zijn van de aanwezigheid van electrolyten, en er antagonistisch door te worden beïnvloed. Volgens Zondek zijn dus het autonome zenuwstelsel, de hormonen en andere giffen (o.a. guanidine) en de electrolyten gecoördineerde factoren, die de celfunctie regelen, in laatste instantie door verandering van de electrolytverhoudingen. Dit geheele samenstel van autonoom zenuwstelsel (centraal + perifeer), electrolyten, hormonen en andere giffen, noemt Zondek het vegetatieve systeem. En onder vagotonie verstaat hij niet een ziekte van het autonome zenuwstelsel, een neurose, doch een aandoening van het vegetatieve systeem in het algemeen, of zelfs een bizondere reactie van het celprotoplasma van het orgaan op den prikkelingstoestand in het vegetatief systeem.

Ook andere electrolyten dan de genoemde zijn daarbij werkzaam, doch niet in die mate. Het magnesium, dat buiten het besproken electrolyt-systeem staat, neemt een heel bizondere plaats in. Tevens blijkt, dat de electrolyten ook de verhouding H-/OH-ionen wijzigen. Kraus en Zondek zagen bij doorstroomingsproeven van harten met K-rijke Ringer-vloeistof, dat deze daarbij alkalisch werd: er werden dus OH-ionen aan de vloeistof afgegeven, d.w.z. H-ionen in de cel of aan het celoppervlak vastgehouden, zoodat daar dus een reactieverschuiving in zure richting plaats vond.

Bálint, die de meeningen van Zondek onderschrijft, wat betreft de H- en OH-ionen, vooral op grond van de

remming van de adrenaline-werking op verschillende organen door een zure reactie, deelt aan K en Ca juist omgekeerde rollen toe. Volgens hem luidt de groepeering: Ca, H en vagus, tegenover K, OH en sympathicus. Deze meening berust niet op proeven, waarbij de werking van Ca en K op geïsoleerde organen werd nagegaan. Slechts wordt vermeld, dat Hollo en Weisz, evenals andere onderzoekers, hebben gevonden, dat injectie van calciumchloride in de bloedbaan een zure bloedreactie veroorzaakt. Hieruit wordt de conclusie getrokken, dat het Ca-ion de reactie in zure richting verplaatst, dus hetzelfde gevolg heeft als H-toename. Deze redeneering is ten eenen male onjuist. De hyperhydrie, optredende na de intraveneuse injectie van $CaCl_2$, wordt veroorzaakt door twee factoren. In de eerste plaats is het gevolg, dat de alkali-reserve daalt. Volgens Haldane[46]) moeten we dit verklaren door wisselwerking van het $CaCl_2$ met het $NaHCO_3$ van het bloed. Het in overmaat aanwezige Ca wordt uit het bloed verwijderd, hetzij door uitscheiding door nier en darm, hetzij door transport naar Ca-depôts in het lichaam (beenderstelsel), doch in den vorm van hydrocarbonaat. Het Cl uit de verbinding blijft dus achter, en bindt het uit het $NaHCO_3$ vrijgekomen Na. De $CaCl_2$-acidose is dus in de eerste plaats een chloor-acidose; hetzelfde effect zou kunnen worden bereikt door injectie van zoutzuur, of van NH_4Cl, daar ook bij dit laatste het chloor achterblijft, terwijl het NH_4 met CO_2 tot ureum wordt opgebouwd, en dus zijn invloed op het zuurbasenevenwicht verliest. Aan de acidose is de biologische werking van het Ca-ion als zoodanig niet debet: de acidose is een zuiver Cl-effect. Behalve tot acidose voert echter de $CaCl_2$-injectie ook tot hyperhydrie: de H-ionenconcentratie in het bloed neemt toe. Uit onderzoekingen van Gollwitzer-Meier[31]) blijkt, dat na de injectie van $CaCl_2$ het ademvolumen afneemt: niettegenstaande de hooge koolzuurspanning in het bloed, die naast de acidose blijkt te bestaan, is dus de prikkelingstoestand van het ademcentrum afgenomen. Gollwitzer-Meier toont aan, dat het hier een centrale Ca-werking betreft: de prikkelbaarheid van het ademcentrum neemt door Ca af, of wel, de door de H-ionen verhoogde prikkelingstoestand wordt door de Ca-ionen verminderd.

De hyperhydrie na $CaCl_2$-injectie ontstaat dus niet als gevolg van de toename van de H-ionen aan het cel-oppervlak of in de cel tengevolge van een specifieke werking van het Ca-ion daar ter plaatse, doch als resultante van den invloed van het ingebrachte Cl op de alkali-reserve en de deprimeerende werking van het Ca-ion op het ademcentrum. Het is dus niet geoorloofd uit het optreden van de $CaCl_2$-hyperhydrie de conclusie te trekken, dat Ca-werking identiek is met H-ionenwerking, dus met vagusprikkeling. Integendeel, ook hier bij het ademcentrum blijkt het Ca-ion een antagonist te zijn van het H-ion, zoodat hier dezelfde verhouding bestaat, als Kraus en Zondek vonden bij de perifere organen. Ik meen dan ook wel gerechtigd te zijn, als basis van mijn betoog de opvattingen van Zondek en Kraus te nemen.

OH-ionen hebben dus volgens Zondek dezelfde uitwerking als sympathicusprikkeling: de oorzaak, dat alkalose samen pleegt te gaan met vagotonie, kan dus niet gelegen zijn in de werkzaamheid van eventueel vermeerderde OH-ionen. Bovendien wordt de verhouding H-/OH-ionen door het lichaam vrij constant gehouden. Dit maakt, dat hun in het normale leven geen grooten invloed op de celfunctie kan worden toegekend, afgezien van acute evenwichtsverstoringen.

De oorzaak van de vagotonie bij de alkalose moet dan ook meer worden gezocht in een veranderde verdeeling van de electrolyten. Gewoonlijk veranderen deze in tegengestelde richting, zoodat afname van Ca gepaard gaat met toename van K en omgekeerd. Bij de tetanie wordt gewoonlijk een laag Ca-gehalte van het bloed gevonden, waarbij waarschijnlijk het Ca niet zoozeer in het weefsel in het algemeen, als wel in bepaalde depôts, m. n. het beenderstelsel, is teruggedrongen, voor zoover het niet door uitscheiding uit het lichaam is verwijderd. Herhaaldelijk echter blijkt, dat het Ca-gehalte als zoodanig niet is afgenomen, o.a. bij de hyperventilatie-tetanie. Echter is voor de Ca-werking niet zoozeer het Ca-gehalte als wel de hoeveelheid Ca-ionen van belang, daar de electrolyten slechts als ion werkzaam zijn. Takahashi en Rona[47]) deden onderzoekingen over de Ca-ionisatie, met behulp van kunstmatige Ca-oplossingen. Ze vonden, dat door toename van de pH en van het bicarbonaat-gehalte de ionisatie afnam.

Ook Behrend[48]) geeft op, dat bij hypohydrie de hoeveelheid Ca-ionen is afgenomen, bij hyperhydrie toegenomen. Volgens Györgi[49]) speelt ook nog de hoeveelheid phosphaat een rol, zoodat volgens hem de ionisatie van het Ca wordt bepaald door de volgende formule:

$$\frac{Ca'' . HCO'_3 . HPO''_4}{H'} = \text{constante.}$$

Volgens deze formule is dus bij toename van het bicarbonaatgehalte een afname van de Ca-ionisatie te verwachten, evenals bij afname van de H-ionen. Volgens de onderzoekingen van Gesell zoowel als van Gollwitzer-Meier is beide bij de bicarbonaat-injectie het geval, terwijl ook ik zelf een uur daarna nog een belangrijke verhooging van het bicarbonaat-gehalte kon aantoonen. De berekening van de formule voor de Ca-ionisatie is echter uitgevoerd met behulp van gegevens, ontleend aan proeven in vitro, waarbij een onoplosbare phase van het Ca aanwezig was, wat in het bloed niet het geval is. Theoretisch kan deze formule daardoor wel aanvechtbaar zijn. Praktisch echter voldoet ze geheel, daar alle klinische ervaringen er voor pleiten: alle vormen van tetanie kunnen aan de hand van deze formule worden verklaard, zoo ook de hyperventilatie-tetanie, waarbij de afname van het Ca-gehalte ontbreekt.

Volgens Gollwitzer-Meier[31]) zou deze afname van het Ca-gehalte wel optreden bij de bicarbonaat-alkalose, terwijl ook Haldane[50]) na bicarbonaat-toediening per os daling van het Ca-gehalte zag. Er was dus alle reden, om ook bij onze bicarbonaat-injectie een daling van het Ca-gehalte te verwachten. Een aanwijzing daarvoor was de waarneming, dat het bloed, afgenomen één uur na de injectie, herhaaldelijk onvolkomen stolling vertoonde.

Bij eenige patienten werd het Ca-gehalte van het bloedserum bepaald vóór en één uur na de injectie van bicarbonaat. Deze Ca-bepaling werd uitgevoerd volgens de methode van Trevan en Bainbridge[51]) *).

*) In principe is dit een variatie op de methode van Kramer en Tissdal. Eveneens wordt hier door toevoeging van ammoniumoxalaat aan het serum het Ca verzameld als calciumoxalaat. Het verschil is hierin

Bij dezelfde patienten werd in de urine van vóór en van na de injectie, die voor de pH-bepaling was verzameld, het Ca-gehalte bepaald *). De uitkomsten zijn samengebracht in Tabel 19.

Het blijkt, dat in de meeste gevallen wel een duidelijke afname van het Ca-gehalte van het bloed werd gevonden. In alle gevallen, ook in die, waarin het verschil niet met zekerheid blijkt uit de afzonderlijke waarden van de bloed-Ca-bepalingen, is de uitscheiding in de urine, zoowel wat concentratie als wat totale hoeveelheid betreft, afgenomen. Tevens zijn de verschillen, ook de twijfelachtige, alle gelijk gericht, waardoor ook deze waarden steun krijgen. Het is niet noodzakelijk, dat er een zuiver parallelisme bestaat tusschen de daling van het Ca-gehalte en het optreden van het verschijnsel van Bálint, daar, zooals we zagen, ook de deionisatie van het Ca, zonder dat dit in gehalte daalt, groot effect kan sorteeren, en de ionisatie volgens de algemeen aangenomen principes door de bicarbonaat-injectie zal dalen. Wel blijkt weer patiënt 19 (v. d. P.), die al zoovele belangrijke gegevens verstrekte, ook hier een daling van het Ca-gehalte te vertoonen.

Steunend op mijn cijfers betreffende het Ca-gehalte van het bloedserum vóór en één uur na de injectie, meen ik uit het feit, dat alle verschillen gelijk gericht zijn en dat steeds ook een afname van de Ca-uitscheiding met de urine valt waar te nemen, wel te mogen concludeeren, dat de intraveneuse bicarbonaat-injectie als regel een verlaging van den Ca-spiegel van het bloedserum veroorzaakt. In deze meening stem ik overeen met Gollwitzer-Meier, die de bicarbonaat-alkalose gepaard zag gaan met afname van de Ca-concentratie in het bloedserum, en met Haldane, die hetzelfde waarnam bij bicarbonaat-toediening per os. Waar we verder gerechtigd zijn

---

gelegen, dat niet het reduceerend vermogen van het Ca-oxalaat ten opzichte van een permanganaat-oplossing wordt bepaald. In plaats daarvan wordt het Ca-oxalaat door verhitting omgezet in Ca-carbonaat, dat in een bekende hoeveelheid n/100 zuur wordt opgelost, waarna met een n/50 loog het overschot aan zuur wordt getitreerd. Bij normalen werd met deze methode een waarde van 9,7 tot 10,3 mgr. % gevonden.

*) Door neerslaan als Ca-oxalaat, en titratie met permanganaat.

No.	Naam	mgr Ca in 100 cM³ bloed					mgr Ca in urine			
		voor bic. inj.		na bic. inj.		Af-name	per 100 cM³		Totaal	
		Afz. bep.	Gemid-deld	Afz. bep.	Gemid-deld		v. bic. inj.	na bic. inj.	v. bic. inj.	na bic. inj.
12	R.	10,2	(10,2)	9,7	(9,7)	0,5				
16	Kr.	9,2 9,1 9,2 8,8	9,1	7,6 7,6	7,6	1,5	8,6	7,4	11,5	7,6
17	H.	8,1 8,3 8,2 7,9	8,1	7,9 8,2	8	0,1	6,6	6	5,4	4,7
18	S. J.	10,3 9,9 10,2	10,1	10,2 9,6 10,3	10	0,1	20,6	18,4	26,8	24,8
18	S. J. (bis)	9 8,6 8,7 8,5	8,7	8,1 8,4 8,2	8,2	0,5	13,8	11,1	16,5	14,7
19	v. d. P.	9,5 9,4 9,6 9,5	9,5	8,8 9 8,8 9	8,9	0,6	18,8	17,3	24,5	17,5
20	Bl.	9,1 9,1 9,3	9,2	8,7 8,7 8,4	8,6	0,6				
21	Ei.	7,5 7,5	7,5	7,1 7,1	7,1	0,4				

TABEL 19.

aan te nemen, dat de bicarbonaat-injectie de ionisatie van het calcium doet afnemen, is het duidelijk, dat het gevolg is een verstoring van het Ca/K-evenwicht, in den zin van een relatief overwegen van het K-ion. En dit heeft hetzelfde effect als prikkeling van den nervus vagus. Bij de nierfunctie bestaat dit effect o.a. in het optreden van een zuurder urine. Dat de nierfunctie evenals die van de andere vegetatief geïnnerveerde organen door de electrolyten wordt beïnvloed, blijkt uit de onderzoekingen van Hamburger[49]), waarbij hij vond, dat bij de geïsoleerde kikkernier de permeabiliteit voor suiker onder invloed van veranderde electrolyt-verhoudingen wijziging ondergaat.

Zooals we zagen, vonden Fitz en Van Slyke[22]), dat de titratie-aciditeit van de urine zoo nauw samenhangt met de alkali-reserve van het bloed, dat deze laatste grosso modo uit den zuurgraad kan worden berekend. Ze vonden echter tevens, dat deze samenhang werd verstoord door toediening van bicarbonaat per os. Had dit plaats gehad, dan bleek, dat de verandering in de urine achterbleef bij de verhooging van de alkali-reserve, dat dus naar verhouding te zure urine werd uitgescheiden. Het blijkt dus, dat de correlatie, die gewoonlijk tusschen alkali-reserve en urine-aciditeit bestaat, bij toediening van bicarbonaat ook al bij den normalen mensch wordt verstoord in dien zin, dat hier optreedt een naar verhouding te zure urine. Hetzelfde verschijnsel zagen we ook, aan de hand van de onderzoekingen van Jansen en Karbaum[24]), digestief optreden: eveneens hier toename van de urine-aciditeit naast toename van de alkali-reserve en van de bloed-pH. We concludeerden hieruit, dat nog een andere factor dan deze beide waarden zijn invloed moest doen gelden. Het blijkt dus, dat de plotselinge stijging van de alkali-reserve in het algemeen een bizonderen invloed heeft op de aciditeit van de urine, een invloed, die afwijkt van dien, welke normaliter door het in het bloedplasma aanwezige bicarbonaat wordt uitgeoefend. Bij de plotselinge toename van de alkali-reserve moet dus een bizondere factor zijn invloed doen gelden, een factor, die niet of niet in die mate aanwezig is bij de normale correlatie tusschen alkali-reserve en urine-aciditeit.

Bij het zoeken naar dezen factor gaat onze aandacht in de eerste plaats naar de verandering, die de Ca-concentratie van het bloedserum ondergaat. We zagen immers het calcium-gehalte van het serum dalen, wat in overeenstemming is met het feit, dat gewoonlijk een alkalose gepaard blijkt te gaan met lage calcium-waarden. Deze factor doet zich echter zoowel gelden voor het reeds bestaande bicarbonaat-gehalte in het plasma, als voor de toename daarvan. Of dit in beide gevallen in dezelfde mate het geval is, waag ik niet te beoordeelen. Indien deze daling van het Ca-gehalte bij de acute alkalotische verschuiving in grootere mate zou optreden, zou dit een reden kunnen zijn, dat de daardoor uitgeoefende vagotone invloed een bizondere neiging tot acidurie zou veroorzaken. Er is echter geen reden dit te verwachten.

Belangrijker is het gedrag van de calcium-ionisatie. Ook hiervoor is volgens de formule van G y ö r g y het bicarbonaat-gehalte een factor, die echter weer in beide genoemde gevallen dezelfde blijft. Terwijl echter over het algemeen de pH van het bloed constant blijft, onafhankelijk van de alkali-reserve, zagen we bij acute verstoringen in het zuurbasen-evenwicht wel pH-verschuiving optreden. Bij de genoemde toestanden, zoowel bij de bicarbonaat-injectie als bij de digestieve alkalose, treedt een bloed-hypohydrie op, een afname dus van de H-ionen. De formule van G y ö r g y voor de calcium-ionisatie kent ook aan de H-ionen een belangrijke rol toe: afname van de H-ionen heeft tot gevolg afname van de calcium-ionisatie.

We zagen, hoe we in den invloed van de bicarbonaat-injectie op het zuurbasenevenwicht drie phasen hebben te onderscheiden, n.l.:

1. de phase van de weefselhyperhydrie (+ geringe bloed-hypohydrie);
2. de phase van de bloedhypohydrie;
3. de phase van hersteld evenwicht tusschen bloed- en weefsel-pH, door herstel van het alkali-evenwicht.

De oorzaak van het optreden van deze 3 phasen was gelegen in het verschil in snelheid, waarmee de uitwisseling van koolzuur en van alkali tusschen bloed en weefsel plaats heeft.

Volgens B á l i n t wordt het bloed 10 tot 30 minuten na de

injectie alkalisch, d. w. z. de duur van de eerste phase is 10 tot 30 minuten. Na één uur, soms ook eerder, is de pH van het bloed tot den norm teruggekeerd, d.w.z. is de tweede phase geeindigd. De oorzaak daarvan is, dat het alkali-evenwicht tusschen bloed en weefsels is hersteld, dus dat de alkalireserve is gedaald tot een peil, overeenkomend met een gelijkmatige verdeeling van het ingespoten bicarbonaat over het totale lichaamsvocht: we zagen, dat dit bij onze doseering beteekent een verhooging van de alkali-reserve met ongeveer 0.6 vol. %. Deze verhooging is zoo gering, dat dit wil zeggen, dat praktisch daarmee de factor is verdwenen, die de toename van de urine-pH zou moeten veroorzaken. Het eind van de tweede phase is dus het punt, waarop de noodzaak van een belangrijke pH-toename in de urine ophoudt te bestaan. Tevens is het het einde van de hypohydrie, dat wil zeggen van de bizondere daardoor veroorzaakte afname van de calciumionisatie. We zien dus, hoe de periode, waarin de verhoogde pH van het bloed zich doet gelden, die leidt tot afname van de calcium-ionisatie, zich daardoor kenmerkt door de aanwezigheid van een bizonderen factor, die door zijn vagotonen invloed een belemmering vormt voor het tot stand komen van een toename van de urine-pH. In de tweede phase (ook, doch in mindere mate, in de eerste) kan dus hierin de verklaring worden gevonden voor het uitblijven van de toename van de urine-pH. In de derde phase is elke reden voor een belangrijke toename van de pH in de urine verdwenen.

Gedurende de eerste phase bestaat volgens de gegevens, ontleend aan de onderzoekingen zoowel van Gollwitzer-Meier als van Gesell en Herzmann, eveneens een geringe toename van de bloed-pH. De de-ionisatie van het calcium tengevolge van de bloedhypohydrie zal zich dus ook, doch slechts in geringe mate, doen gelden. Ze ontplooit zich pas ten volle, als door de hyperventilatie de pH van het bloed een verdere stijging heeft ondergaan. In deze eerste phase is echter nog een andere factor aanwezig, die van evenveel belang is. We zagen, hoe we, op grond van de onderzoekingen van Gesell en Hertzmann, gerechtigd meenen te zijn, in deze periode een weefselhyperhydrie aan te nemen, d. w. z. toename van de H-ionen in het weefsel. De positie van de

H-ionen in het vegetatieve systeem is deze, dat ze behooren tot die factoren, die een invloed uitoefenen in den zin van een vagusprikkeling. Het feit, dat de ionen perifeer kunnen aangrijpen, maakt, dat we aan de concentratie in het weefsel groote waarde mogen hechten. Waar dus in de eerste phase de invloed van de de-ionisatie van het calcium zich hoogstens in geringe mate zal doen gelden, treedt daarvoor in de plaats de gelijkgerichte invloed van de hyperhydrie van het weefsel. Het is duidelijk, dat eerste en tweede phase geleidelijk in elkaar over gaan.

We zien dus, dat in de geheele periode, waarin de door de bicarbonaat-injectie veroorzaakte verhooging van de alkalireserve een toename van de urine-pH tengevolge zou moeten hebben, zich één van de twee genoemde factoren doet gelden, die het tot stand komen van deze pH-toename in meerdere of mindere mate beletten. Hetzelfde geldt voor alle plotseling optredende verhoogingen van de alkali-reserve. Het is duidelijk, dat dit voor het lichaam van groot belang is. Immers op deze wijze voorkomt het organisme alkali-verlies tengevolge van een plotselinge tijdelijke toename van de alkali-reserve, o. a. bij de digestie: de toename van de alkali-reserve zal toch later weer moeten worden gebruikt voor neutralisatie der in een later stadium van de digestie tot resorptie komende zure valenties. Dit beteekent, dat het lichaam door dit mechanisme zijn kostbaar bezit, de alkali-reserve, beschermt. En als we K r a u s mogen geloven in zijn meening, dat het leven is „ein Kampf um Steigerung von pH", dan is dit een mechanisme van eminent belang.

Ik meen gerechtigd te zijn in de eerste phase, zooals we die na de bicarbonaat-injectie zien optreden, een analogon te zien van de nachtelijke acidurie. Ik sprak reeds het vermoeden uit, dat deze het gevolg zou zijn van de nachtelijke vagotonie. We weten, dat in den slaap een sterke stijging optreedt van de arterieele koolzuurspanning, zoodat het gevolg is een hyperhydrie van bloed en weefsel. Deze toename van de parasympathisch werkende H-ionen verklaart voldoende het optreden van de nachtelijke vagotonie, die als elke vagotonie de urine-aciditeit kan doen toenemen. Ik blijf dus bij mijn meening, dat de urine-aciditeit afhankelijk is van de alkali-

reserve van het bloed, terwijl de verschillende vagotone invloeden, dus ook de H-ionen, antagonistisch daartegenover staan.

Summa summarum kom ik dus tot de conclusie, dat het verschijnsel van Bálint een bizonder geval is van den algemeenen regel, dat elke plotselinge verhooging van de alkalireserve van het bloed niet het volle effect heeft op de aciditeit van de urine. Algemeen is deze regel in twee opzichten, n.l.:

1. dat ze geldt voor alle individuen;
2. dat ze niet slechts opgaat voor de intraveneuse bicarbonaat-injectie, doch voor elke snel tot stand komende verhooging van de alkali-reserve, dus ook voor alkalitoediening per os, ook voor de digestieve alkalotische verschuiving.

De oorzaak van dezen algemeenen regel zoek ik in het feit, dat elke plotselinge verhooging van de alkali-reserve zelve de factoren in zich bergt, die, door vagotone beïnvloeding van de nierfunctie, de toename van de urine-pH geheel of gedeeltelijk belemmeren. Dat dit bij ulcuslijders en andere vagotonen in hoogere mate het geval is, beschouw ik als het gevolg van den vagotonen toestand zelve.

HOOFDSTUK VIII.

Bálint's bijkomstige bewijzen voor de weefselhyperhydrie.

Na de uitvoerige bespreking van het verschijnsel van Bálint rest mij nog een kort woord over de andere, de additioneele bewijzen, die Bálint voor de weefselhyperhydrie van de ulcuslijders aanvoert, daar deze een steun zouden vormen voor de verklaring, die hij van zijn verschijnsel gaf.

De digestie en de digestieve alkaliurie werden reeds voldoende behandeld. De belangrijkste van de andere belastingsproeven met alkali zijn die met bicarbonaat-toevoer per os. Die belangrijkheid ontleent deze proef niet zoozeer aan het werk van Bálint, die ze slechts bij 3 normalen en 3 ulcuslijders uitvoerde, als wel aan het feit, dat Sahm[9]) in de kliniek van Matthes dit onderzoek herhaalde (evenwel ook slechts bij 6 ulcuslijders) en zijn uitkomsten bevestigde.

Tabel 20 is samengesteld uit de resultaten van dit onderzoek, door Bálint in zijn monografie medegedeeld. Behalve de waarden van de pH van bloed en urine van de afzonderlijke individuen zijn hierin opgenomen de gemiddelde waarden, die ik hieruit voor elke groep berekende (zie fig. 1).

Vergelijken we de waarden, door Bálint verkregen bij ulcuslijders en normalen, dan blijkt, dat het belangrijkste verschil hierin is gelegen, dat bij de ulcuspatienten de toename van de urine-pH gedurende den eersten dag geringer, de daling daarvan gedurende den eersten nacht grooter is dan bij de normalen. Volgens de door Bálint gegeven curve blijft bij de laatsten deze daling zelfs geheel achterwege. Hij koos echter

NORMALEN.

Dag	Uur	Patient 1		Patient 2		Patient 3		Gemiddeld	
		Bloed	Urine	Bloed	Urine	Bloed	Urine	Bloed	Urine
1	8	7,55	5,94	7,61	4,78	7,66	5,80	7,61	5,51
	12	7,55	6,58	7,62	5,50	7,73	6,91	7,63	6,33
	4	7,57	7,68	7,64	6,97	7,71	7,40	7,64	7,35
	8	—	7,88	—	7,38	—	7,37	—	7,54
2	8	7,65	8,05	7,70	7,26	7,67	6,97	7,67	7,43
	12	7,65	7,91	7,70	6,90	7,71	7,60	7,69	7,47
	4	7,65	7,83	7,68	7,60	7,74	7,70	7,69	7,76
	8	—	7,79	—	7,53	—	7,70	—	7,67
3	8	7,65	7,50	7,69	7,08	7,67	7,10	7,67	7,35
	12	7,64	7,87	7,69	7,62	7,70	7,78	7,68	7,77
	4	7,66	7,75	—	7,73	7,67	7,68		
	8	—	7,43	—	7,65	—	7,60		
4	8	7,50	6,97	7,69	7,44	7,60	6,20		
	12	7,56	6,01	7,69	7,65	7,60	6,40		
	4	—	6,79	7,69	7,61	—	7,23		
	8	—	5,96	—	6,89	—	6,90		
5	8	—	—	7,63	—	—	6,06		

ULCUSLIJDERS.

1	8	7,62	5,43	7,58	5,50	7,59	5,46	7,60	5,46
	12	7,66	5,18	7,60	5,75	7,60	6,04	7,62	5,66
	4	7,72	6,90	7,60	6,18	7,61	5,80	7,64	6,29
	8	—	6,85	—	6,85	—	7,08	—	6,93
2	8	7,66	5,70	7,61	6,57	7,62	5,68	7,63	5,98
	12	7,70	7,52	7,64	7,67	7,63	7,50	7,66	7,56
	4	7,67	—	7,66	7,70	7,60	7,55	7,64	7,62
	8	—	6,99	—	7,78	—	7,55	—	7,44
3	8	7,65	7,28	7,67	7,23	7,62	7,28	7,65	7,26
	12	7,71	7,17	7,69	7,95	7,65	7,80	7,68	7,64
	4	7,63	7,38	7,67	7,78	7,67	7,40		
	8	—	7,28	—	7,50	—	7,55		
4	8	7,65	5,90	7,62	6,41	7,67	7,45		
	12	—	7,08	7,60	7,40	7,68	7,91		
	4	—	6,54	—	6,66	7,70	7,40		
	8	—	5,31	—	6,38	—	6,41		
5	8	—	5,14	—	6,02	7,62	6,79		

— — — —: einde van de bicarbonaat-toediening.

TABEL 20.

hiervoor juist den eenigen der 3 ulcuslijders, die dit beloop vertoonde; bij de beide anderen evenwel is deze nachtelijke pH-daling wel duidelijk aanwezig, terwijl dat gedurende den tweeden nacht ook het geval is bij den door Bálint voor zijn curve uitgekozen normale.

Dit bizondere gedrag van de ulcuslijders bij bicarbonaat-toediening per os beschouwt Bálint als een nieuw bewijs voor de hyperhydrie van de weefsels der ulcuslijders: deze zouden het geresorbeerde alkali retineeren en pas, als de weefsels met alkali verzadigd zouden zijn, zou het tot alkali-uitscheiding met de urine, d. w. z. tot alkalische urine komen.

Uit zijn eigen cijfers blijkt duidelijk, dat deze redeneering onjuist is. Beschouwen we namelijk naast elkaar het beloop van de pH in het bloed en van die in de urine van de patienten, dan blijkt, dat gedurende den eersten dag bij de ulcuslijders de toename van de pH in de urine veel geringer is dan bij de normalen, doch tevens, dat dit het geval is ondanks het feit, dat de pH van het bloedplasma evenveel, ja zelfs nog meer toeneemt dan bij de laatsten. Er treedt hier dus eenzelfde verschijnsel op als bij de digestie. We hebben bij deze proef te maken met een opeenvolging van handelingen, die elk voor zich een acute stijging van de alkali-reserve veroorzaken. De algemeene eigenschap, dat het daarbij tengevolge van het langzame alkali-transport tot toename van de bloed-pH komt, verraadt hier weer duidelijk haar aanwezigheid. We zagen reeds, hoe Fitz en van Slyke[22]) vonden, dat de correlatie tusschen de titratie-aciditeit van de urine en de alkali-reserve werd verbroken door toediening van bicarbonaat per os. Dit was één van de gronden voor mijn stelling, dat in het algemeen de plotselinge stijging van de alkali-reserve zich niet ten volle doet gelden in de samenstelling van de urine, door het optreden van vagotone invloeden, verwekt door de tengevolge van de pH-toename optredende vermindering van de ionisatie van het calcium. Bij de bicarbonaat-toediening per os, zooals door Bálint en Sahm werd toegepast, hebben we te maken met een opeenvolging van stootsgewijze verhoogingen van de alkali-reserve, en het is dus te verwachten, dat we een aaneenschakeling zullen krijgen van dergelijke gebeurtenissen. Gedurende den dag zijn er dus vagotone invloeden, die zich

tegen de alkalisatie van de urine verzetten, zoowel bij de normalen als bij de ulcuslijders, doch bij de laatsten, door hun vagotone constitutie, met grooter effect.

Beschouwen we de pH-waarden van de urine gedurende den nacht, dan blijkt, dat de nachtelijke pH-daling zich voordoet zoowel bij de normalen als bij de ulcuslijders, gedurende den eersten zoowel als gedurende den tweeden en derden nacht. En het blijkt, dat zoowel bij de normalen als bij de ulcuslijders deze nachtelijke pH-daling, ondanks voortgezette alkalitoediening gedurende den dag, herhaaldelijk gedurende den derden nacht grooter is dan gedurende den tweeden, gedurende den tweeden grooter dan gedurende den eersten nacht. Het beloop van de urine-pH gedurende den nacht is dus blijkbaar niet zonder meer afhankelijk van de verzadiging van het weefsel met alkali.

Het ligt mijns inziens voor de hand, in de nachtelijke pH-daling in de urine een uiting te zien van de ook normaliter optredende nachtelijke acidurie, welke ik meen te mogen beschouwen als een gevolg van de nachtelijke verhooging van den vagustonus. Een steun voor deze opvatting vind ik in de reeds meer genoemde onderzoekingen van S a h m [9]). Deze diende den patienten een mengsel toe van carbonas calcicus en magnesia usta $\overline{aa}$, in een hoeveelheid van 10 of 20 gr. per dag, en bepaalde de pH in de drie maal daags opgevangen urine. Hij ging daarbij den tijd na, noodig voor volledige alkalisatie van de urine, d.w.z. den tijd, die verstreek, voordat in alle porties urine de pH grooter was dan 7. Bij normalen vond hij daarvoor bij een dagdosis van 10 gr. een tijdsduur van 6, bij een dosis van 20 gr. van 4 tot 5 dagen. Het bleek dus, dat deze tijd afhankelijk was van de toegediende dosis. Bij de ulcuspatienten was de totaal benoodigde hoeveelheid alkali veel grooter, wat bleek uit het feit, dat de tijdsduur, noodig voor de totale alkalisatie van de urine, veel langer was, n.l. 14 tot 16 en 9 tot 11 dagen. Dat deze tijd zooveel langer was dan bij B á l i n t's proeven, vindt blijkbaar zijn oorzaak in het gemengde dieet, dat S a h m gaf. Immers, indien hij evenals B á l i n t uitsluitend het sterk alkaliseerend melkdieet liet gebruiken, was deze tijd veel korter (bij 12 gr. per dag bij normalen 3 dagen), de totale dosis alkali dus veel kleiner.

Sahm bevestigt Bálint's mededeeling, dat het vooral de nachtelijke pH-dalingen zijn, die bij de ulcuslijders de totale alkalisatie van de urine vertragen. In de uitkomsten van zijn onderzoek ziet hij een bevestiging van Bálint's theorie.

Sahm stelde echter ook belang in de vraag, hoe het beloop van de urine-pH was bij de gewoonlijk in de kliniek van Matthes bij ulcus-lijders toegepaste medicatie, n.l. met

bicarb. natric.	
phosphat. magnesic. āā . . .	20
papaverini	1
extr. belladonnae	0,3

in een dosis van 6 gr. per dag. Het bleek daarbij, dat bij de normalen voor de totale alkalisatie van de urine een tijdsduur van 4 tot 5, een enkele maal van 6 dagen noodig was, bij de ulcuslijders daarentegen van 9 tot 11 dagen. Sahm concludeert hieruit, dat het beloop praktisch geen verschil vertoont met dat bij toediening van 10 gr. van het andere alkali-mengsel, zoodat niet een duidelijke invloed van het papaverine en de belladonna aan het licht trad. Vergelijken we echter de cijfers, dan blijkt de hierbij gevonden tijdsduur, vooral bij de ulcuslijders, overeen te stemmen *niet* met dien bij een dosis van 10 gr. doch met dien, bij een dosis van 20 gr. van het eerste alkali-mengsel waargenomen. Het is jammer, dat Sahm niet bij beide reeksen proeven het alkali in denzelfden vorm gaf, daar dit de vergelijking ten zeerste bemoeilijkt. Rekenen we echter alles om in de hoeveelheid bicarbonas natricus, waarmee deze quanta van beide alkali-mengsels chemisch aequivalent zijn, dan blijkt dat 10 gr. van het mengsel carbonas calcicus—magnesia usta aequivalent is met 29.4 gr. bicarbonaat, 20 gr. dus met 58.8 gr. daarvan. Daarentegen zijn 6 gr. van het belladonna-houdende poeder aequivalent aan 7.2 gr. bicarbonaat. Het blijkt dus, dat bij toediening van het laatste mengsel, dus bij toevoeging van belladonna en papaverine, de totale dosis alkali, benoodigd voor de totale alkalisatie van de urine, slechts $^1/_8$ bedraagt van die, welke anders vereischt wordt. Ook bij de normalen is dit het geval: bij 5 van de 7 is de tijdsduur gelijk aan dien bij 20 gr., bij de 2 anderen aan dien bij 10 gr. van het eerste alkali-mengsel.

De totale alkalisatie van de urine bij de ulcuslijders wordt vooral vertraagd door de nachtelijke pH-dalingen. Wordt door toediening van belladonna de nervus vagus min of meer verlamd, dan blijkt het resultaat te zijn, dat deze totale alkalisatie met veel geringer hoeveelheid alkali kan worden bereikt. Ik meen hierin een krachtig argument te mogen zien voor mijn stelling, dat ook bij de alkali-toediening per os vagotone invloeden de totale alkalisatie van de urine vertragen: het bizondere gedrag van de urine-pH bij de ulcuslijders kan ook hier volkomen worden verklaard door hun vagotone constitutie. Weliswaar geeft toediening van atropine op zich zelf een verschuiving van de reactie van de urine in alkalische richting, volgens Ellinger[18]) door de tengevolge van de prikkeling van het ademcentrum optredende bloedhypohydrie. Doch door Sahm werd de belladonna gegeven in combinatie met papaverine, dat volgens denzelfden schrijver een tegengestelde werking op het ademcentrum en de urine-pH zou hebben, zoodat deze factor hier althans ten deele is uitgeschakeld. Ten overvloede ging Sahm ook nog den invloed na van atropine-injecties op de pH van de urine. Bij een doseering, welke twee tot drie maal zoo hoog was als die bij de toediening van het belladonna-houdende poeder (berekend als totaal alkaloïd, dus atropine + hyoscyamine), zag hij wel een verschuiving van de urine-pH in alkalische richting. Doch op den vierden dag, toen wegens het optreden van hinderlijke intoxicatie-verschijnselen de proef werd afgebroken, was bij normalen nog geen volkomen alkalisatie van de urine bereikt. Als de via het ademcentrum uitgeoefende invloed van de belladonna geheel verantwoordelijk zou zijn voor de verkorting van den tijd, noodig voor de totale alkalisatie van de urine, dan zou deze bij de hooge dosis, waarin het atropine werd toegediend, reeds veel eerder moeten zijn bereikt. Ik meen dus wel gerechtigd te zijn tot de conclusie, dat bij de gecombineerde toediening van alkali en belladonna dit laatste een bizondere rol speelt, en wel door het uitschakelen van de door het alkali zelf opgewekte vagotone factoren.

Men zal hiertegen kunnen aanvoeren, dat ik de oorzaak van de nachtelijke vagotonie zoek in electrolyt-verschuiving, in de hyperhydrie en dat volgens Zondek de electrolyten perifeer

aangrijpen, dus niet door atropine in hun werking worden belemmerd. Evenwel, naast deze perifere werking van de electrolyten neemt Zondek[45]) ook een centrale aan. Het bewijs daarvoor is moeilijk te leveren, daar het in het experiment niet mogelijk is de periferie uit te schakelen. Hij grondt zijn meening o. a. op de bevinding van Gollwitzer-Meier[31]), dat het eveneens vegetatieve ademcentrum door calcium en kalium wordt beïnvloed. Verder voert hij als argument aan de veranderingen, optredende in de perifere zenuw onder invloed van electrische prikkeling, en den invloed van de ionen-constellatie op de prikkelbaarheid daarvan, benevens het feit, dat electrolyten (Ba) de perifere zenuw prikkelen. Volgens zijn meening is het geheele complex van centrum, perifere zenuw en orgaan één functioneel geheel, bestaande uit een aaneenschakeling van elementen, door grensvlakken van elkaar gescheiden, dat beheerscht wordt door de ionen-constellatie. Rustverstoring in het ionen-evenwicht, onverschillig op welk punt van dit systeem, zou zich noodzakelijk moeten mededeelen aan de naburige, door grensvlakken daarvan gescheiden elementen, en zich zoo door het geheele systeem voortplanten. In dezen gedachtengang is dus alleszins plaats voor een gedeeltelijke uitschakeling van de werkzaamheid van de electrolyten door atropine, door beïnvloeding van de centrale componente.

Ik meen dan ook, dat de invloed van belladonna-toediening op de totale alkalisatie van de urine door alkali-toevoer per os een krachtig argument levert voor de opvatting, dat ook hier vagotone invloeden, zoowel bij ulcuspatienten als bij normalen, een hindernis vormen.

Ik kom dus tot de conclusie, dat de bicarbonaat-injectie, de digestie en de bicarbonaat-toediening per os bizondere gevallen vormen, die onderworpen zijn aan den algemeenen regel, dat de daarmee gepaard gaande toename van de urine-pH geringer is, dan de verandering in het zuurbasenevenwicht in het bloed zou mogen doen verwachten. En waar bij beide laatste ingrepen de pH-toename in het bloedplasma eveneens een gevolg is van de toename van de alkali-reserve, mogen we in deze conclusie voor de veranderingen in het zuurbasenevenwicht substitueeren: de toename van de alkali-reserve. De oorzaak van deze

incongruentie tusschen alkali-reserve en urine-pH is gelegen in het ingrijpen van vagotone invloeden, gedeeltelijk door de hypohydrie zelve opgewekt. Dat ulcuslijders deze incongruentie in sterker mate vertoonen dan normalen, vindt voldoende verklaring in hun vagotone constitutie.

De waarnemingen, door Bálint gedaan bij de euphylline-diurese, zijn minder belangrijk, verdienen echter toch een korte bespreking. Bij zijn conclusies stelt Bálint zich op het zeer simplistische standpunt, dat de oorzaak van de pH-toename in de urine bij deze diurese zou zijn gelegen in een intreden van alkalisch weefselvocht in het bloed, welk vocht, door de nieren uitgescheiden, de urine alkalisch zou maken. Waar het weefsel van de ulcuslijders zuurder zou zijn, zou het zuurdere weefselvocht van deze patienten minder alkaliseerend werken op de urine. Ellinger[18]) wijdt in het „Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie" van Bethe en v. Bergmann, een uitvoerige bespreking aan de purine-diurese, waaruit ik de belangrijkste feiten zal aanhalen. In de eerste plaats, dat v. Schroeder, Loewi, Fletcher en Henderson allen aantoonden, dat de purine-diurese gepaard gaat met indikking van het bloed: er is dus niet in eerste instantie een uitstorting van weefselvocht in de bloedbaan. Tevens bleek, vooral uit onderzoekigen van Richards en Plant, dat de purine-diurese onafhankelijk is van de doorstrooming van de bloedvaten van de nier, terwijl ze ook optreedt na uitschakeling van de autonome zenuwen (v. Schroeder). Het blijkt dus, dat de purine-derivaten perifeer aangrijpen aan de nier zelve. Door Sobieranski wordt aangenomen, op grond van het feit, dat bij de coffeïne-diurese de normaliter optredende vitale kleuring van het tubulus-epitheel met indigokarmijn uitblijft, dat de coffeïne aangrijpt op de tubuli. Hetzelfde wordt door Hirokawa[52]) verdedigd op grond van de waarneming, dat de osmotische druk in het niermerg, die normaliter veel hooger is dan in de schors en in het bloed, door coffeïne daalt tot waarden, die vrijwel overeenkomen met die van de schors, wat, evenals de proef van Sobieranski, zou bewijzen, dat de terugresorptie in de tubuli wordt opgeheven. Cushny huldigt een andere op-

vatting, n.l. dat de purine-diurese zou berusten op een verandering van de permeabiliteit van de glomeruli. Welke van beide meeningen de juiste is, is voor ons van geen belang. Wij kunnen volstaan met de wetenschap, dat door de purinederivaten de permeabiliteit van de nier, als geheel genomen, toeneemt, zoowel voor water als voor opgeloste stoffen, wat zich o. a. uit in de pH-toename van de urine. Voor het eindresultaat komt het op hetzelfde neer, of de permeabiliteit van de nier voor alkali toeneemt, dan wel de alkali-reserve stijgt: beide gebeurtenissen kunnen we in dat opzicht op één lijn stellen. En waar de invloed van den nervus vagus zoodanig is, dat deze antagonistisch staat tegenover de pH-toename in de urine, daar is het weer niet te verwonderen, dat ook bij de euphylline-diurese de daardoor geboden weerstand bij de vagotone ulcuslijders grooter, dus de pH-toename in de urine geringer is dan bij de normalen.

Ik kom dus tot de conclusie, dat bij alle door Bálint verrichte proeven met alkali-belasting, of wat daarmee op één lijn mag worden gesteld, onverschillig of deze bestaan in bicarbonaat-injectie, digestie, alkali-toediening per os of euphylline-injectie, de vagotone constitutie van de ulcuslijders een voldoende verklaring vormt voor het bizondere beloop van de urine-pH bij deze groep van patienten.

Mijns inziens het krachtigste argument voor Bálint's theorie wordt gevormd door zijn waarnemingen betreffende de bloed-pH. Ik vermeldde reeds, hoe hij bij de ulcuslijders over het algemeen een zuurder bloedreactie vond dan bij normalen, wat zich niet slechts uitte in een lager gemiddelde van de bloed-pH van de groep der ulcuslijders, doch ook in een andere verdeeling over de verschillende groepen in tabel 1. Werd deze zuurdere bloedreactie met voldoende zekerheid aangetoond, dan zou daarmee het doorslaande bewijs zijn geleverd voor de juistheid van zijn stelling, dat door een andere instelling van het ademcentrum het geheele organisme, dus ook het weefsel van de ulcuslijders, zuurder zou zijn dan dat van normalen. Ik ben echter van oordeel, dat aan deze zekerheid nog heel wat ontbreekt. De pH van het bloed is niet zoo constant, als vroeger wel werd aangenomen, doch ze vertoont belangrijke

schommelingen. Ik noemde reeds de pH-toename bij de acute verhooging van de alkali-reserve door de traagheid van het alkali-transport, o. a. optredend bij de digestie. Jansen en Karbaum [24]) vonden voor de bij de digestie optredende schommelingen een breedte van pH 0.12. Wanneer we nu bedenken, dat het verschil tusschen de gemiddelde bloed-pH van ulcuslijders en van normalen door Bálint werd vastgesteld op 0.04, dan blijkt reeds, dat deze laatste waarde veel kleiner is dan de gedurende den dag optredende schommelingen. Was nu de nuchterwaarde de laagst voorkomende, dan zouden rust en voedselonthouding voldoende waarborgen bieden voor het verkrijgen van vergelijkbare waarden bij verschillende individuen. Dit is echter niet het geval. Gedurende den slaap wordt het bloed belangrijk zuurder, daalt de pH, zooals door Endres [13]) werd aangetoond. De schommelingen, die de bloed-pH gedurende het etmaal vertoont, zijn dus zeker nog veel grooter dan die, welke door Jansen en Karbaum bij de digestie werden waargenomen. Het tijdstip, waarop de nuchterwaarde van de bloed-pH wordt bepaald, zal zich dus herhaaldelijk bevinden in het tijdperk, waarin deze van de nacht- naar de dag-waarde overgaat, dus in een periode van veranderlijkheid. De snelheid waarmee deze overgang zich voltrekt, de grootte van de uitslagen, dus een meerdere of mindere labiliteit van de bloed-pH, kunnen zoodoende oorzaak zijn, dat bij enkelvoudige bepaling daarvan in den vroegen ochtend verschillen worden gevonden, die later op den dag niet aanwezig behoeven te zijn. Het bepalen van de bloed-pH op één moment in een dergelijk tijdperk kan ons dus geen betrouwbare gegevens verschaffen omtrent het niveau, waarop het betreffende individu is ingesteld. Daartoe zou noodig zijn een reeks bepalingen, teneinde gedurende den dag, of althans een deel daarvan, het beloop van van de bloed-pH te kunnen volgen en te kunnen nagaan, of deze zich inderdaad op een ander niveau beweegt. Dit is geen eenvoudig werk, en gaat ver buiten het kader van mijn onderwerp. Daarbij zullen aan de techniek van de bepaling der pH zeer strenge eischen moeten worden gesteld, daar de nauwkeurigheid, noodig voor de vergelijking van verschillende individuen, heel wat gooter is, dan die, waarmee kan worden

volstaan voor het onderzoek naar het beloop van deze waarde bij één en denzelfden persoon.

Het waren vooral de in de inleiding aangehaalde klinische gronden, door Bálint en ook door Simnitzky ontwikkeld, welke de theorie aanlokkelijk maakten. Zooals we zagen berustten deze argumenten op de waarneming van den gunstigen invloed op het ulcuslijden van allerlei therapeutische maatregelen, die dit gemeen hebben, dat ze de reactie van het bloed, en dus ook die van het weefsel, in alkalische richting verschuiven. Het feit, dat onder deze maatregelen de alkalitoediening per os een belangrijke plaats inneemt, maakt nog een korte opmerking noodzakelijk. Immers, of een hyperhydrie op den duur zich kan handhaven, zal in laatste instantie afhankelijk zijn van de werkzaamheid en de instelling van het ademcentrum: zoolang deze onveranderd blijven, is geen afname van de H-ionen-concentratie te verwachten, ook al voert men nog zooveel alkali toe. We zagen, hoe Hasselbach [15]) bij alkalische voeding geen duidelijke toename van de bloed-pH zag optreden. Bálint's resultaten zijn daarmee in flagranten strijd: hij zag zoowel bij de alkalische voeding als bij de alkali-toediening per os wel degelijk een pH-toename in het bloed. Ondanks het groote respect, dat de persoon van Hasselbach afdwingt, is het wel waarschijnlijk, dat Bálint in deze gelijk heeft. Hij had het voordeel van de betere methode. Want hoewel geen bewonderaar van de colorimetrie in het algemeen, ben ik toch van oordeel, dat de directe colorimetrische bepaling van de pH in het bloedplasma verre is te verkiezen boven de door Hasselbach gebruikte gasometrische methode. Ook theoretisch is deze pH-toename heel goed verklaarbaar. We zagen, hoe bij de toename van de alkali-reserve de calcium-ionenspiegel daalt. Het gevolg daarvan moet zijn, volgens de reeds meermalen aangehaalde onderzoekingen van Gollwitzer-Meier [31]), een afname van den deprimeerenden invloed van het calcium op het ademcentrum, dus sterker ventilatie en hooger pH.

Op dezelfde wijze laat zich de stijging van de bloed-pH verklaren, welke bij de Röntgenbestraling wordt gevonden naast sterke toename van de alkali-reserve. Bij de atropine-behande-

ling is eerder te denken aan den invloed, dien dit alkaloid op het ademcentrum uitoefent.

De klinische gronden, door B á l i n t aangevoerd, vinden dus wel steun in de resultaten van zijn onderzoekingen. En deze klinische gronden vooral waren het, die de theorie zoo aanlokkelijk maakten.

CONCLUSIES.

Het verschijnsel, dat na intraveneuse injectie van 20 cM^3 van een 8 % oplossing van bicarbonas natricus de pH van de urine niet de daarbij gewoonlijk optredende toename vertoont, stel ik voor te noemen: „het verschijnsel van Bálint".

Op grond van het besprokene meen ik gerechtigd te zijn tot de volgende conclusies.

1. Het voorkomen van het verschijnsel van Bálint bij ulcuslijders wordt door de resultaten van mijn onderzoek bevestigd.
2. De veranderingen in de samenstelling van de urine na intraveneuse injectie van bicarbonas natricus kunnen ons geen gegevens verstrekken omtrent de hoeveelheid daarvan, die door het lichaam wordt geretineerd, daar de belangrijke alkali-uitscheiding via den darm geheel aan onze waarneming ontsnapt, en bij den korten duur van deze proef niet voor onderzoek toegankelijk is.
3. De pH van de urine is een functie van de alkali-reserve van het bloed, welker waarde door de bicarbonaat-injectie in eerste instantie wordt verhoogd: dit is de oorzaak van de toename van de urine-pH, die we in den regel na de bicarbonaat-injectie zien optreden.
4. Het blijkt, dat het verschijnsel van Bálint niet, zooals de opvattingen van Bálint zouden doen verwachten, zijn oorzaak vindt in een sneller verdwijnen van de door de bicarbonaat-injectie teweeggebrachte verhooging van de alkali-reserve, doch in het optreden van een incongruentie tusschen de alkali-reserve van het bloed en de urine-pH.
5. Er is alle reden de oorzaak van deze incongruentie tusschen alkali-reserve en urine-pH, evenals bij de paradoxale acidurie bij hyperkapnie, te zoeken in het ingrijpen van

para-sympathische invloeden, daar de nervus vagus ten opzichte van de urine-pH de antagonist is van de alikalireserve van het bloed.

6. De oorzaak van het optreden van deze para-sympathische invloeden moet worden gezocht in het verschil in snelheid, waarmee bicarbonaat en koolzuur worden getransporteerd van bloed naar weefsel.
7. Het gevolg van dit verschil in snelheid van transport is namelijk het optreden van een weefsel-hyperhydrie, die door de daardoor veroorzaakte hyperventilatie de aanvankelijk geringe bloed-hypohydrie doet toenemen.
8. Het gevolg van deze bloed-hypohydrie is, dat het gehalte en de ionisatie van het calcium afnemen, waardoor de orgaanfuncties worden beïnvloed in den zin van een parasympathicus-prikkeling.
9. Vóór het tot stand komen van de grootere bloed-hypohydrie oefent de weefsel-hyperhydrie een dergelijken invloed uit.
10. Deze invloed op de orgaanfuncties manifesteert zich o.a. in het optreden van een zoutzuur-secretie in de maag, wat een belangrijken steun vormt voor de stelling, dat ook de incongruentie tusschen alkali-reserve en urine-pH wordt veroorzaakt door para-sympathische invloeden.
11. De verstoring van de correlatie tusschen alkali-reserve en urine-pH bij de bicarbonaat-injectie heeft tot gevolg, dat het beloop van de urine-pH bij deze proef geen betrouwbaren indicator vormt voor dat van de alkalireserve.
12. Het optreden van een belangrijke zoutzuur-secretie in de maag heeft tot gevolg, dat de door de bicarbonaat-injectie verhoogde alkali-reserve secundair een verdere verhooging ondergaat, zoodat ook het beloop van de alkalireserve ons geen gegevens kan verstrekken over de snelheid, waarmee het ingespoten bicarbonaat uit het bloedplasma verdwijnt, dus over de alkali-aviditeit van de weefsels.
13. Het verbreken van de correlatie tusschen alkali-reserve en urine-pH is een algemeene eigenschap in tweeërlei opzicht, n.l.:

a. dat het niet slechts optreedt bij de bicarbonaat-injectie, doch bij alle ingrepen en gebeurtenissen, die een plotselinge toename van de alkali-reserve veroorzaken, dus ook bij bicarbonaat-toediening per os en bij de digestie.

b. dat het niet slechts bij ulcuslijders voorkomt, doch ook bij normalen.

14. Dat deze incongruentie tusschen alkali-reserve en urine-pH bij de ulcuslijders grooter is dan bij de normalen, *dus ook het optreden van het verschijnsel van Bálint, vindt geredelijk zijn verklaring in de vagotone constitutie van de eersten,* waardoor de para-sympathische invloeden, door de plotselinge toename van de alkali-reserve opgewekt, grooter effect sorteeren.
15. Bij de voortgezette bicarbonaat-toediening per os speelt daarnaast de door de nachtelijke hyperhydrie veroorzaakte nachtelijke vagus-heerschappij een rol.
16. Het onderzoek naar de veranderingen, optredende in de pH van de urine na bicarbonaat-injectie (en andere ingrepen, die een plotselinge verhooging van de alkali-reserve veroorzaken), is door den storenden invloed van de parasympathische componente als zoodanig niet geschikt voor het aantoonen van een alkali-aviditeit van het weefsel.
17. *Het verschijnsel van Bálint bewijst dus niet de alkali-aviditeit en daarmee de hyperhydrie van het weefsel van de ulcuslijders.* Hetzelfde geldt voor Bálint's andere proeven met alkali-belasting, en wat daarmee op één lijn moet worden gesteld.
18. Alvorens de theorie van Bálint kan worden aanvaard, zullen andere en betere bewijzen moeten worden geleverd voor het bestaan van een weefsel-hyperhydrie bij de maagzweerlijders.

LITERATUURLIJST.

1. Bálint, Verhandlungen der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechsel-Krankheiten V Tagung 1925.
2. Bálint, Ulcusproblem und Säurebasengleichgewicht.
3. Simnitzky, Klin. Wochenschrift 1926, N°. 34.
4. Georg Recht, Klin. Wochenschrift 1929, N°. 12.
5. Lawaczeck, Klin. Wochenschrift 1928, N°. 46.
6. Popper, Wiener Klin. Wochenschrift 1926, N°. 36.
7. Bálint, Wiener Klin. Wochenschrift 1926, N°. 42.
8. Milders, Over Ionenverhoudingen in het Lichaam, in het bijzonder bij Maagzweerlijders, Dissertatie, Utrecht 1930.
9. Sahm, Deutsches Archiv f. klin. Medizin 161, 3/4.
10. Morawitz en Henning, Klin. Wochenschrift 1929, N°. 15.
11. Glaessner en Witgenstein, Archiv f. Verdauungskrankheiten XLVI, 1/2.
12. Geciteerd naar Hammarsten, Physiologische Chemie.
13. Endres, Biochemische Zeitschrift 132.
14. Geciteerd naar Bálint, Verhandlungen der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechsel-Krankheiten VII Tagung 1927.
15. Hasselbach, Biochemische Zeitschrift 46.
16. Beck en Lauber, Klinische Wochenschrift 1928, N°. 47.
17. Mainzer, Klinische Wochenschrift 1929, N°. 39.
18. Ellinger, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie van Bethe en von Bergmann, deel IV.
19. Michaëlis, Deutsche Med. Wochenschrift 1921, N°. 24.
20. Veil, Klinische Wochenschrift 1922, No. 44.
21. E. Schmitz, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie van Bethe en von Bergmann, deel IV.
22. Fitz en van Slyke, Journal of Biological Chemistry XXX.
23. Geciteerd naar E. Schmitz, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie van Bethe en von Bergmann, deel IV.
24. Jansen en Karbaum, Deutsches Archiv f. Klin. Medizin 153.
25. Geciteerd naar Mainzer, Klin. Wochenschrift 1928, N°. 29.

26. Mainzer, Klin. Wochenschrift 1928, N°. 29.
27. Geciteerd naar Ellinger, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie van Bethe en von Bergmann, deel IV.
28. Veil en Heilmeyer, Deutsches Archiv. f. klin. Medizin 147.
29. Reimann en Reimann, Journal of Biological Chemistry 46.
30. Reimann en Sauter, Journal of Biological Chemistry 46.
31. Gollwitzer-Meier, Biochemische Zeitschrift 151.
32. Geciteerd naar Winterstein, Klin. Wochenschrift 1928, N°. 6.
33. Geciteerd naar Gellhorn, Permeabilitätsproblem.
34. Gesell en Hertzmann, American Journal of Physiology 78.
35. Geciteerd naar Gollwitzer-Meier, Biochemische Zeitschrift 151.
36. VanSlyke en Cullen, Journal of Biological Chemistry XXX.
37. Henderson en Haggard, Journal of Biological Chemistry XXXIII.
38. Geciteerd naar d'Autrebande, Congrès Français de Médecine, 1925, Rapports sur l'Acidose.
39. Geciteerd naar Gollwitzer-Meier, Klin. Wochenschrift 1926, N°. 17.
40. Von Pannewitz, Archiv. f. klin. Chirurgie, 1926, Band 143.
41. Westra, Klin. Wochenschrift 1929, N°. 39.
42. Bakaltschuk, Klin. Wochenschrift 1928, N°. 33.
43. Mittmann, Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin, Bd. 57, H. 5/6, 1927.
44. Geciteerd naar Bálint, Ulcusproblem und Säurebasengleichgewicht.
45. S. G. Zondek, Die Electrolyte.
46. Haldane, Hill en Luck, Journal of Physiology 57.
47. Rona en Takahashi, Biochemische Zeitschrift 49.
48. Behrend, Biochemische Zeitschrift 144.
49. Geciteerd naar Zondek, Die Electrolyte.
50. Haldane, Lancet 206 (1924).
51. Trevan en Bainbridge, Biochemical Journal 1926 II.
52. Geciteerd naar Meyer en Gottlieb, Experiment. Pharmacologie.